

THESIS

GIESSEN

1967

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. F. H. Dost

Die Elimination von Bromsulphalein
als reife Stoffwechselfunktion beim Kind

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Martin Wichmann
aus Speyer

Gießen 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. F. H. Dost

Die Elimination von Bromsulphalein
als reifende Stoffwechselfunktion beim Kind

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Martin Wichmann
aus Speyer

Gießen 1967

Dekan: Professor Dr. H. W. Pia

Referent: Priv.-Doz. Dr. E. Glatke

Korreferent: Professor Dr. H. A. Kühn

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 1967

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	1
2. Leberfunktionsprobe mit Bromsulphalein	
2.1 Chemie des Bromsulphaleins	5
2.2 Stoffwechsel des Bromsulphaleins	6
2.3 Bisherige Verfahren beim Leber- funktionstest mit Bromsulphalein	12
2.4 Bestimmung des Bromsulphaleins	19
3. Methodik	
3.1 Einführung	22
3.2 Durchführung der Bromsulphalein-Belastung	26
3.3 Chemische Bestimmung des Bromsulphaleins	27
3.4 Ermittlung der Stoffwechselstandardgrößen	
3.41 Einführung	28
3.42 Praktisches Vorgehen	32
4. Ergebnisse	
4.1 Gesunde Kinder	37
4.2 Kranke Kinder	42
5. Diskussion	44
6. Zusammenfassung	57
7. Anhang (Tabellen)	61
8. Literaturverzeichnis	83

1. Einführung.

Bruno SALGE fand im Jahre 1912 im Säuglingsmagen eine mit dem Lebensalter zunehmende Wasserstoff-Ionen-Konzentration. Er führte seine Beobachtungen auf eine postnatale Reifung von Stoffwechselleistungen zurück und prägte den Begriff der "werden-den Funktion, die in der Anlage vorhanden, erst während der ersten Lebenszeit zu wesentlicher Bedeutung sich entwickelt." Diese neue Auffassung erhielt ihre erste Stütze bereits im Jahre 1913 durch YLLPÖ, der aufgrund von Untersuchungen über den Gallenfarbstoff die Ursache des Icterus neonatorum in einer mangelhaften Leberfunktion sah.

Die Bestätigung der Ansicht SALGES erfolgte vor allem in den letzten 15 Jahren durch Untersuchungen mit cytohistochemischen Methoden und durch Beobachtungen des Stoffwechsels von Gewebeschnitten und Zellbestandteilen (BROWN u. BURNETT, 1957; BROWN u. Mitarbeiter, 1958; HARTIALA u. PULKKINEN, 1955; KARUNAIRATNAM u. Mitarbeiter, 1949; KITZING u. SCHUMACHER, 1961). Im wesentlichen blieben diese Untersuchungen auf kleine Laboratoriumstiere beschränkt. Nur gelegentliche Zufallsbefunde an Sektions- und Operationsmaterial zeigten beim Menschen ähnliche Reifungsvorgänge.

In größerem Umfang wurden Untersuchungen erst möglich durch die Einführung von Belastungstests mit körperfremden und körpereigenen Substanzen. Bei der Interpretation derartiger Tests beschränkte man sich zunächst allerdings lediglich auf allgemeine Aussagen wie Retention, Ausscheidung oder erzielte Maximalkonzentration im Blutserum. Deshalb blieben Aussagekraft und Vergleichbarkeit gering.

Die Verwendung der Tracer-Technik führte die sogenannten Stoffwechsel-Standardgrößen, wie Eliminationshalbwertszeit, Eliminationskonstante, Verteilungsvolumen, Clearance und Transfer in Medizin und Biologie ein (FASSBENDER 1962). Hierbei handelt es sich um Meßwerte, die sich exakter vergleichen und reproduzieren lassen und die dem jeweiligen Funktionszustand des Organismus gut korreliert sind.

Aufgrund der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde von 1966 in Berlin sollten jedoch radioaktive Isotope für wissenschaftliche Untersuchungen bei Kindern nur unter Zurückhaltung verwendet werden. Deshalb verbietet sich ihre Anwendung in größeren Untersuchungsreihen zur Grundlagenforschung an gesunden Kindern.

Mit Hilfe des von DOST (1953) vorgeschlagenen Vorgehens lassen sich die erwähnten Stoffwechsel-Standardgrößen für körperfremde und körpereigene Stoffe auch ohne Anwendung radioaktiv markierter Substanzen einwandfrei bestimmen (GLADTKE u. SCHOLZ, 1964). Die mathematische Analyse der gesetzmäßig exponential abfallenden Konzentrationsverlaufskurve nach intravenöser Belastung ergibt die gewünschten Größen. Mit dem genannten Verfahren ließen sich nun an Erwachsenen und Kindern, bei Verwendung von Mikrolitermethoden (GLADTKE, 1964) zur chemischen Analyse auch an Neu- und Frühgeborenen exakte und vergleichbare Aussagen über eine ganze Reihe von Stoffwechselfunktionen erbringen, die zum Teil die vorher erwähnten an Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse bestätigen und ergänzen. Die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen über Sulfonamide, para-Aminohippursäure und Thiosulfat als körperfremde Stoffe (GLADTKE u. RIND, 1965) und Glukose und Eisen als körpereigene Metaboliten (RIND u. GLADTKE, 1965) zeigen, daß zahlreiche fermentative Prozesse beim Neugeborenen eine geringe Aktivität besitzen, die im Laufe des ersten oder zweiten Trimenons langsam zur vollen Leistung des Erwachsenenorganismus heranreift.

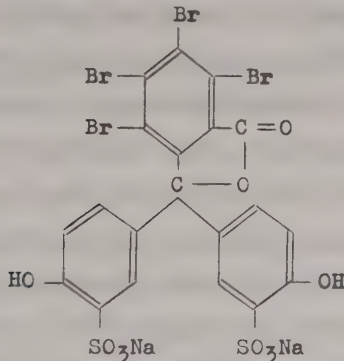
In der vorliegenden Arbeit soll die Reifung der exkretorischen Leberfunktion anhand der Bromsulphalein-Elimination untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden die Stoffwechsel-Standardgrößen für Bromsulphalein mit Hilfe des von DOST (1953) vorgeschlagenen Vorgehens bei Kindern verschiedener Altersklassen ermittelt und miteinander verglichen.

2. Leberfunktionsprobe mit Bromsulphalein.

2.1 Chemie des Bromsulphaleins.

Das von ABEL und ROWNTREE als Testsubstanz für die Prüfung der Leberfunktion 1909 eingeführte Phenoltetrachlorphthalein hatte gewisse Mängel. Es ergab bei hoher Dosierung nur niedrige Konzentrationen im Blut und führte zur Irritation der Venenwand. Bei der Suche nach einem geeigneteren Stoff fanden ROSENTHAL und WHITE 1924 das Bromsulphalein⁺ (BSP) und führten es 1925 in die Leberdiagnostik ein.

Chemisch ist BSP Phenoltetrabromphthaleindinatriumsulfonat mit folgender Strukturformel:



⁺ "Bromsulphalein" ist eigentlich eine warengeschützte Bezeichnung des Präparates der Firma Hynson, Westcott and Dunning in Baltimore. Es sei erlaubt, in der vorliegenden Arbeit die Bezeichnung in gleicher Weise wie ROSENTHAL und WHITE 1925 zu führen, da sie seitdem zu einem festen Begriff im internationalen Schrifttum geworden ist.

Diese Verbindung hat ein Molekulargewicht von 838 und ist leicht wasserlöslich. Im sauren und neutralen Bereich erscheint sie farblos, dagegen im alkalischen Milieu von einer intensiv blauvioioletten Farbe, die bei einer Wellenlänge von 580 m μ (PEZOLD u. KESSEL, 1957) die maximale Absorption aufweist. Es gilt das Lambert-Beer'sche Gesetz, die Eichkurve ergibt eine Gerade, so daß der Farbstoff für quantitative kolorimetrische Bestimmungen geeignet ist.

2.2 Stoffwechsel des Bromsulphaleins.

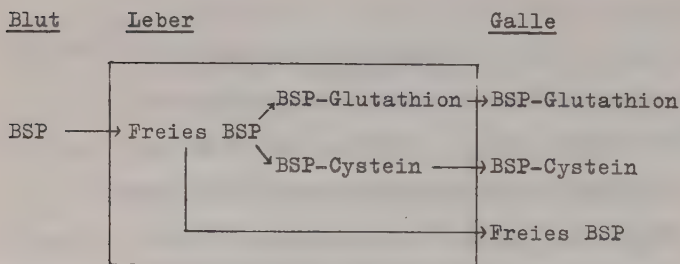
Daß in die Blutbahn injiziertes BSP fast ausschließlich über die Leber ausgeschieden wird, hatten bereits ROSENTHAL und WHITE bei ihren Versuchen 1924 beobachtet. Seitdem wurde seine Bedeutung in der Prüfung der exkretorischen Leberfunktion von der Mehrzahl der Autoren bestätigt. Indessen besteht in den Anschauungen über den Exkretionsmechanismus noch nicht völlige Übereinstimmung.

Der injizierte Farbstoff ist innerhalb von fünf Minuten infolge einfacher Konvektion gleichmäßig im intravasalen Flüssigkeitsraum verteilt (DOST und GOETZE, 1956). Er wird in der Blutbahn zu über 99 Prozent an die Serumeiweißkörper gebunden (PILLER,

1963; SCHOLTAN und GLOXHUBER, 1966), vorwiegend an die Serumalbumine (BENNHOLD und Mitarbeiter, 1950; PILLER, 1963).

Wie frühere Untersuchungen ergeben haben (BRAUER und Mitarbeiter, 1955), wird BSP rasch von der Leberzelle aufgenommen und konzentriert. Der Aufnahme-Mechanismus wird von PILLER (1963) als Umkopplung vom Serumeiweiß an intrazelluläres Protein angesehen. PHILLIP und Mitarbeiter konnten 1961 zeigen, daß BSP in der Leberzelle gespeichert, konjugiert und in konjugierter Form rasch in die Galle ausgeschieden wird. Dort ist es bereits 5 bis 15 Minuten nach der Injektion nachweisbar (WIRTS, 1949; LORBER und SHAY, 1952; CAROLI und TANASOLGU, 1953). Das in die Galle des Menschen und verschiedener Tiere ausgeschiedene BSP läßt sich papierchromatographisch in freies BSP und Kopplungsprodukte mit Aminosäuren (Cystein, Glycin, Glutaminsäure, Alanin) und mit Glutathion unterteilen (zitiert nach WERNZE und SCHMIDT, 1961). Eine Glucuronsäureverbindung wurde nicht nachgewiesen (zitiert nach WERNZE und SCHMIDT, 1961). Die Verbindung des BSP mit Cystein und Glutathion wurde als Mercaptid identifiziert (COMBES und STAKELUM, 1960; JAVITT und Mitarbeiter, 1960; GRODSKY und Mitarbeiter, 1961). Der

an Glutathion gebundene Anteil des BSP beträgt in der Rattengalle etwa 70 Prozent (COMBES und STAKELUM, 1960). Die Kapazität der Leber, BSP-Konjugate zu sezernieren, ist also größer, als freies BSP in die Galle auszuschcheiden. Daraus schließt GRODSKY (1961), daß "die Konjugation der Schrittmacher zur Förderung der gewöhnlich begrenzten Sekretion des freien hepatischen BSP darstellt."



(nach GRODSKY, 1962)

Möglicherweise spielen bei der Ausscheidung von BSP aus der Leberzelle auch die Gallensäuren eine Rolle, da sie in der Lage sind, BSP und mehr noch seine Metaboliten kompetitiv aus ihrer Eiweißbindung zu verdrängen (SCHOLTAN und GLOXHUBER, 1966).

Die Annahme, daß die verzögerte BSP-Ausscheidung nach Tusche-Injektion zur Blockierung des RES (SCHELLONG, 1916) auf eine primäre Aufnahme des BSP in den von Kupffer'schen Sternzellen der Leber zurückzuführen sei, ließ sich nicht bestätigen. Als Ursache für die herabgesetzte BSP -Ausscheidung stellte sich vielmehr eine Schädigung der Leberzellen durch das Suspensionsmittel heraus (SHORE und ZILVERSMIT, 1954).

Außer der Leber ist auch die Niere in der Lage, BSP-Metaboliten zu bilden (zitiert nach WERNZE und SCHMIDT, 1961). Ein geringer Anteil des BSP wird bei intakter Leberfunktion über die Nieren durch tubuläre Sekretion (WINKLER, 1961) ausgeschieden (INGELFINGER und Mitarbeiter, 1948). PLOTNER und Mitarbeiter (1958) fanden $1,23 \pm 0,42\%$, VOGT und STEHR (1956) 0,5 bis 0,8 % und WINKLER 2 % der injizierten BSP-Menge im Urin wieder. Bei BSP-Infusionen konnte WINKLER 1961 eine renale Clearance von fünf ml pro Minute nachweisen, die wenigstens bis zu Plasmakonzentrationen von zehn mg pro 100 ml bei Gesunden und Leberkranken gleich war. Bei einmaliger BSP-Injektion ließ sich eine derartige renale Clearance erst nach einem Stadium mit geringerer renaler Elimination beobachten. Die Ursache dafür suchte WINKLER in einer größeren Ausscheidungs-

fähigkeit der Nieren für BSP-Metaboliten, die erst einige Zeit nach der Injektion im Blut erscheinen. Die renale Elimination ist nach allen diesen Untersuchungen jedoch so geringfügig, daß sie die Untersuchung der Leberfunktion im allgemeinen nicht stört.

Ebensowenig dürfte bei der Prüfung der Leberfunktion ins Gewicht fallen, daß BRAUER und Mitarbeiter 1955 bei langdauernden Infusionsversuchen mit ^{35}S -BSP bei Hunden bis zu zehn Prozent des infundierten Farbstoffes in der Skelettmuskulatur wiederfanden. Allerdings scheinen ein langsames Abdiffundieren des Farbstoffes in die Gewebe, der erwähnte Verlust über die Nieren und eine Rückresorption aus dem Darm oder ein hepatoplasmatischer Reflux die Ursache dafür zu sein, daß GROSSMANN und GUDOWSKI 1965 nach längerdauernden BSP-Infusionen längere Halbwertszeiten und größere Verteilungsvolumina erhielten als nach einmaligen raschen BSP-Injektionen.

Während BRAUN und Mitarbeiter 1953 einem enterohepatischen Kreislauf des BSP keine Bedeutung beimaßen und TURA und Mitarbeiter 1964 nach BSP-Zufuhr durch die Duodenal-Sonde keine meßbaren Werte im Blut nachweisen konnten, fanden LORBER und SHAY

1952 nach intraduodenaler Instillation BSP schon nach wenigen Minuten im Blut wieder. TURA und Mitarbeiter (1964) und andere Autoren (ZIEVE und Mitarbeiter, 1951; RICHARDS und Mitarbeiter, 1959; PAGLIARDI und Mitarbeiter, 1960) nehmen einen hepatoplasmatischen Reflux an. Grundlage hierzu sind die von TURA bestätigten Befunde CHARBONNIERS und BRIBOISS (1960), die BSP-Metaboliten chromatographisch untersuchten. Dabei konnten sie anhand der verschiedenen chromatographischen Wanderungsgeschwindigkeiten drei Plasmafraktionen unterscheiden: R0, L1 und L2. R0 ist identisch mit dem injizierten BSP, L1 entspricht dem an Plasmaeiweiß gebundenen BSP und L2 den in den Geweben, besonders in der Leber entstehenden Metaboliten. R0 fällt im Plasma nach der Injektion kontinuierlich ab, L1 erscheint nach fünf bis zehn Minuten und fällt dann ebenfalls für 30 bis 40 Minuten ab, und L2 wird 30 bis 40 Minuten nach der Injektion im Plasma nachweisbar und steigt dann stetig an.

Während 80 bis 100 Prozent des intravenös injizierten Farbstoffes in die Galle ausgeschieden werden, sind im Stuhl nur 40 bis 60 Prozent nachweisbar. Nach GIGES und Mitarbeiter (1953) soll ein Teil des Farbstoffes durch gewisse Darmbakterien wie Bacterium

subtilis und nicht-pathogene Corynebakterien zerstört werden.

2.3 Bisherige Verfahren beim Leberfunktionstest mit Bromsulphalein.

Aus der Beobachtung von ABEL und ROWNTREE (1909), daß subcutan injiziertes Phenoltetrachlorphthalein fast nur durch die Galle ausgeschieden wird, entwickelte sich der BSP-Test zur Prüfung der exkretorischen Leberfunktion in seinen verschiedenen Ausführungen. Vom Phenoltetrachlorphthalein, dessen Ausscheidung nach subcutaner, später intravenöser Applikation (ROWNTREE, 1913) ursprünglich in den Faeces, von Mc. NEIL 1916 im Duodenalsaft und von ROSENTHAL 1922 aus dem Absinken des Blutspiegels bestimmt wurde, gingen ROSENTHAL und WHITE 1925 zum Phenoltetrabromphthalein über. Letztere injizierten bei ihrer Methode zwei mg BSP pro kg Körpergewicht intravenös und bestimmten nach 30 Minuten die Konzentration im Blut. Den zu diesem Zeitpunkt retinierten Prozentsatz der injizierten Farbstoffdosis sahen sie als direktes Maß für eine gestörte Leberfunktion an. Bei gesunder Leber war nach 30 Minuten praktisch kein BSP mehr nachweisbar. Änderungen dieser

Retentionsmethode betrafen zunächst nur die injizierte BSP-Menge und den Zeitpunkt der Blutentnahme. O' LEARY und Mitarbeiter erhöhten 1929 die verabreichte BSP-Dosis auf fünf mg pro kg Körpergewicht und SATO 1952 auf zehn mg, um damit eine größere Genauigkeit des Testes zu erzielen bzw. um mit kleineren Blutmengen für die Messung auszukommen. Zur Beurteilung der BSP-Retention verlegten die meisten Autoren die Bestimmung der BSP-Konzentration auf die Zeit von 45 Minuten nach der Injektion.

Die von Mc. NEIL 1916 angewandte Methode, die Phenoltetrachlorphthalein-Ausscheidung im Duodenum zu bestimmen, wurde von STÖSSL (1954) und HESS (1956) auf das BSP übertragen. SCHMÖGER (1957) verwendet diesen "duodenalen Bromthaleintest" speziell zur Frühdiagnose des Gallengangsverschlusses im Säuglingsalter, wobei er beim gesunden Neugeborenen und Frühgeborenen intravenös injiziertes BSP nach 5 bis 20 Minuten, in vereinzelt Fällen nach 30 Minuten im Duodenum wiederfindet. Läßt sich im Duodenalsaft kein BSP nachweisen, so empfiehlt er, den Test in ein- bis zweiwöchigen Abständen zu wiederholen, um das Syndrom der "eingedickten Galle" (inspissated bile) differentialdiagnostisch gegenüber

einer Gallengangsatresie auszuschließen.

Die diagnostische Aussage des Tests wird möglicherweise durch die Beobachtung von KÜNZER und Mitarbeiter eingeschränkt, die 1965 auch bei angeborenem vollständigen Gallengangsverschluß Gallenfarbstoff im Darmlumen nachweisen konnten und diesen Befund auf eine Sekretion oder Diffusion des Farbstoffes durch die Darmwand zurückführten. In Analogie hierzu kann auch gelegentlich bei gleichen Fällen BSP im Darmlumen nachgewiesen werden (unveröffentlichte Fälle der Univ.-Kinderklinik Gießen).

Im Urin fanden ROSENTHAL und WHITE (1925) bei einer Gabe von zwei mg BSP pro kg Körpergewicht bei gesunden Versuchspersonen bis zu 0,5 Prozent der injizierten Farbstoffmenge, bei Leberkranken innerhalb der auf die Injektion folgenden 24 Stunden jedoch Mengen, die zwischen Spuren und 20 Prozent variierten. Dabei konnten sie keine Parallelen zwischen dem im Blut retinierten und dem im Urin ausgeschiedenen BSP nachweisen. 1951 bestimmten NORCROSS und Mitarbeiter die innerhalb von 40 Minuten nach der Injektion von fünf mg BSP pro Körpergewicht im Urin ausgeschiedene Farbstoffmenge. Sie fanden innerhalb dieser Zeit bei Gesunden 0,2 bis 1,9 Prozent der injizierten

Menge wieder, bei einem Retentionsindex im Serum unter fünf Prozent 0,14 bis 6,9 Prozent und bei einem Retentionsindex über fünf Prozent 0,7 bis 9,8 Prozent im Urin. Die Ursache der starken Streuung dieser Ergebnisse sahen PLÖTNER und Mitarbeiter 1958 darin, daß BSP über einen längeren Zeitraum im Urin ausgeschieden wird. Sie modifizierten den renalen BSP-Test in der Weise, daß sie den Harn über einen Zeitraum von zehn Stunden, bei schweren Leberschäden sogar von 48 Stunden sammelten. Ihre Ergebnisse lauteten: 'Normal' bis zu 1,5 Prozent der injizierten Farbstoffmenge im Urin, 'zweifelhaft' zwischen 1,5 und 2 Prozent und 'pathologisch' über 2 Prozent. Diese Befunde konnten 1961 von NAGEI bestätigt werden. Während der duodenale Bromthalein-Test für die Diagnose des Gallengangsverschlusses eine Bedeutung besitzt, erscheinen die Aussagen des renalen BSP-Testes über die Leberfunktion sehr vage, ganz abgesehen von der Schwierigkeit, bei Kindern und Säuglingen den Urin quantitativ zu sammeln. MACDONALD (1938) und MATEER und Mitarbeiter (1943) beschränkten sich nicht auf ein oder zwei Blutentnahmen, sondern verfolgten den Abfall der BSP-Konzentration im Blut in Be-

stimmungsserien. MACDONALD bestimmte den Blutspiegel alle zwei Minuten, MATEER alle fünf Minuten. Letzterer fand, daß normalerweise bei einer Gabe von zwei mg BSP pro kg Körpergewicht nach 20 Minuten und bei einer Gabe von fünf mg pro kg nach 45 Minuten kein BSP mehr im Blut nachweisbar ist. Er bevorzugte für klinische Routineuntersuchungen die Bestimmung nach 45 Minuten. Durch MACDONALDs und MATEERS und seiner Mitarbeiter Untersuchungen wird der Mangel der mit ein oder zwei BSP-Bestimmungen arbeitenden Retentionsmethode deutlich. Die Blutentnahme nach 30 oder 40 Minuten liegt in einem Bereich, in welchem die BSP-Konzentration niedrig ist und die Ausscheidungskurve flach verläuft, so daß geringe Änderungen in der Leberfunktion kaum erfaßt werden. Hinzu kommt, daß die maximale Anfangskonzentration des BSP, auf die sich ja der Retentionswert bezieht, weder aus Tabellen entnommen werden kann, da die zu Untersuchenden nicht Gesunde sondern Leberkranke mit möglicherweise verändertem Plasmavolumen sind, noch daß die maximale Anfangskonzentration mit einer einmaligen Blutentnahme genau bestimmt werden kann. Letzteres dokumentiert sich in den unterschiedlichen Angaben über den Zeit-

punkt der maximalen BSP-Konzentration im Blut, der von FREY (1953) mit drei Minuten, von VOGT und Mitarbeiter (1960) mit einer Minute und von HOFMANN und OETTEL (1954) mit 30 bis 45 Sekunden angegeben wird.

Dies mag für INGELFINGER und Mitarbeiter (1948) der Anlaß gewesen sein, mit ihrer Art und Auswertung die Brücke zu GOODMANs (1952) Clearance-Methode zu schlagen. INGELFINGER und Mitarbeiter bestimmten die "Percentage Disappearance Rate" (Prozentuale Eliminationsrate). Sie trugen die Werte aus vier im zeitlichen Abstand nach intravenöser Gabe erfolgten BSP-Bestimmungen in einem Diagramm logarithmisch gegen die Zeit auf und fanden eine Gerade als Ausdruck einer Exponentialfunktion. Außerdem bestimmten sie gelegentlich das Plasmavolumen durch Extrapolation auf Null.

Während LAVERS und Mitarbeiter 1949 ihren Bromsulphalein-Clearance-Koeffizienten als einen gegenüber der Retentionsmethode empfindlicheren Index für die Leberfunktion bezeichneten, führte GOODMAN 1952 erstmals die eigentliche Clearance-Methode für den BSP-Test ein, nämlich die Bestimmung desjenigen Plasmavolumens, das in der Minute von dem betreffenden Stoff befreit wird.

Daraus entwickelte DOST 1953 mit der Bestimmung der Eliminations-Halbwertszeit ein Verfahren, dessen Vorteile in der Unabhängigkeit der erhaltenen Resultate von Körpergröße bzw. Altersklasse sowie der leichten begrifflichen Faßbarkeit zu erblicken sind.

In der Folgezeit fehlte es nicht an Versuchen, einerseits die Clearance-Methodik zu vereinfachen, andererseits die BSP-Ausscheidung noch genauer zu erfassen. Das erste Zielverfolgte ZIMMER (1955) mit seinem Zwei-Farbstoff-Test. Durch Injektion von 300 mg BSP kombiniert mit 100 mg Trypanrot, das sich in gleicher Weise wie BSP im Plasma verteilt und durch seine langsame Elimination während der Testdauer praktisch eine konstante Plasmakonzentration behält, gelang es ihm, bei Erwachsenen aus einer Blutprobe zehn Minuten nach der Injektion das zirkulierende Plasmavolumen und die pathologische Ausscheidungshemmung zu bestimmen, ohne das Gewicht des Patienten zu berücksichtigen. TURA und Mitarbeiter (1964) versuchten dagegen nicht nur einen Teil, sondern die ganze BSP-Ausscheidungskurve in einer Formel zu erfassen. In einem mathematischen Modell errechneten sie einen "Index der Leberfunktion" und einen "cholestatischen Index",

wobei sie zusätzlich zur Plasma-Clearance die hepatozelluläre Bilirubin-Excretion bewertet.

2.4 Bestimmung des Bromsulphaleins.

BSP läßt sich im Serum relativ leicht quantitativ bestimmen dank seiner Eigenschaft, im neutralen Milieu farblos, in saurem Milieu aber von intensiv blauvioletter Farbe zu erscheinen.

Die Farbe bleibt in weitem Maße von der Konzentration BRAUN und Mitarbeiter (1931) fanden in einem 0,5 prozentigen Natriumlauge Tropfen von einem Tropfen n/500 Natronlauge bis zu einer sichtbaren Färbung. Bei Verdünnung der Lauge auf n/100 Natronlauge ist die Färbung mehr erreichen. Die Farbintensität ist dann allein von der Menge des Bromsulphaleins abhängig.

Seit der Einführung des BSPs sind verschiedene Verfahren der BSP-Bestimmung angegeben. ROSENTHAL und Mitarbeiter (1931) geben in etwa einem Milliliter Serum durch Zugabe von einem bis zwei Tropfen einer 10 prozentigen Natronlauge. Dabei entsteht in haemolytischen Seren aus dem vorhandenen Hämoglobin braunes Hämatin.

Um den störenden Einfluß dieser Braunfärbung auf die Messung zu kompensieren, versetzten sie eine zweite Serum-Probe mit einem Tropfen einer fünfprozentigen Salzsäure zum visuellen Farbvergleich, der durch Vorhalten der zweiten Serum-Probe vor BSP-Standardlösungen durchgeführt wurde.

Demgegenüber bedeutet der von CANTAROW und WIRTS 1941 erstmals in der Galle angewandte und von GAEBLER 1945 für das Plasma weiter ausgearbeitete photoelektrisch-kolorimetrische BSP-Nachweis einen großen Fortschritt in der Genauigkeit der BSP-Bestimmung.

Die von WACHSMUTH 1955 angegebene Komparator-methode, bei der die Proben mit gefärbten Vergleichsröhrchen auf ihren Farbstoffgehalt geschätzt werden, stellt nur einen Behelf dar, für den Fall, daß kein Photometer vorhanden ist.

Die Beobachtung von FREY und FREY (1949), daß das durch Säure gebildete Hämatin dunkler ist und mehr Licht absorbiert, als das durch Lauge entstandene, veranlaßte sie, das Serumeiweiß mit Aceton auszufällen und BSP im Filtrat zu bestimmen. Dabei wird allerdings ein Teil des BSP, das ja an die Serumeiweiße gebunden ist, mit ausgefällt, wie HOFMANN und OTTEL 1954

bestätigen konnten.

HOFMANN und OETTEL bestimmten in ihrer Mikromethode den Farbstoff quantitativ im verdünnten Citrat-Plasma und kamen dabei mit 0,2 ml Blut aus.

DOST und GOETZE (1956) verdünnten einen ml Serum mit zwei ml physiologischer Kochsalzlösung und versetzten dies mit 0,2 ml Kjeldahllauge (12-n NaOH). Die Extinktion korrigierten sie durch Subtraktion des Leerwertes. Im Prinzip wurde bei den eigenen BSP-Bestimmungen von ihrer Methode ausgegangen. Durch die Anwendung der von GLADTKE 1964 angegebenen Mikroliter-Methode konnten aus 0,4 ml Blut drei bis fünf Parallel-Bestimmungen durchgeführt werden.

3. Methodik.

=====

3.1 Einführung.

Im wesentlichen wurde die von DOST und GOETZE (1956) vorgeschlagene Methodik übernommen, die den Konzentrationsverlauf des BSP im Serum nach einmaliger intravenöser Injektion in einem geeigneten Kurvenabschnitt untersucht.

Bei der graphischen Darstellung des BSP-Blutspiegels im halblogarithmischen Koordinatensystem lassen sich drei Eliminationsphasen unterscheiden (Abb.1).

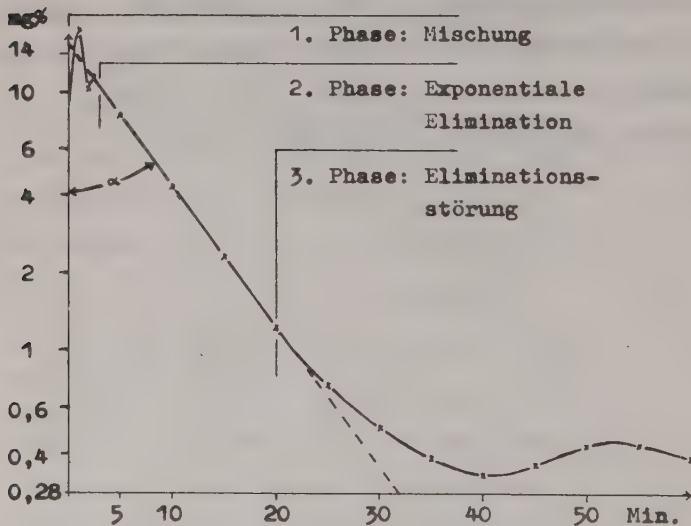


Abb.1: Graphische Darstellung einer aus 40 BSP-Blutspiegelverläufen konstruierten Normalkurve im halblogarithmischen Raster (Umgezeichnet nach ZIMMER, 1956).

Die zweite Eliminationsphase, die in der Regel die Zeit von 5 bis 20 oder mehr Minuten nach der Injektion dauert, fällt durch einen geradlinigen Kurvenverlauf im halblogarithmischen Raster als Ausdruck einer Exponentialfunktion auf. Ein Verhalten im Sinne einer Exponentialfunktion findet sich in biologischen Vorgängen häufig vor allem, wenn es darum geht, einen gestörten Gleichgewichtszustand im Organismus wieder herzustellen (DOST, 1953). Zu dem Vorteil, diesen Kurventeil durch eine mathematische Beziehung ausdrücken zu können, kommt hinzu, daß während dieser Phase bei Gesunden 92 Prozent der injizierten BSP-Menge aus dem Blut eliminiert werden und infolgedessen die Beurteilung der exkretorischen Leberfunktion hier am besten möglich erscheint.

Der unregelmäßige Kurvenverlauf der ersten Eliminationsphase läßt sich dadurch erklären, daß der Eliminationsprozeß durch stochastische Vorgänge innerhalb der Zeit von drei bis vier Minuten nach der Injektion überlagert wird.

Die dritte Eliminationsphase tritt in 80 Prozent der untersuchten Fälle (ZIMMER, 1956) als erneuter unregelmäßiger Kurvenverlauf in Erscheinung. 20 bis 30 Minuten nach der Injektion beginnt die

Kurve einen flacheren Verlauf zu nehmen, als dies dem bis dahin exponentialen Abfall entspricht. Die Kurve steigt sodann an, um zwischen der 50. und 55. Minute sogar ein Maximum zu durchlaufen (Abb. 1). Für diesen Kurvenverlauf sind viele Erklärungen zur Diskussion gestellt worden, welche allerdings bisher nur Vermutungen darstellen. MENDELOFF und Mitarbeiter (1949) nahmen einen "Sättigungseffekt" der Leber an. PILLER (1963) suchte die Ursache in einer "Organspeicherung". TURA und Mitarbeiter (1964) erklärten den unregelmäßigen Kurvenverlauf der dritten Eliminationsphase mit einem "Hepatoplasmatischen Reflux". LORBER und SHAY (1952) fanden Hinweise für einen "Enterohepatischen Kreislauf".

Auch DOST und GOETZE hatten 1956 die Vermutung ausgesprochen, daß die Ursache des unregelmäßigen Kurvenverlaufes dieser dritten Phase im enterohepatischen Kreislauf, also in einer enteralen Reabsorption des in die Galle ausgeschiedenen BSP, zu suchen sein müsse. Diese Vermutung konnte inzwischen von DOST und REPGES (Veröffentlichung in Vorbereitung) dadurch noch wahrscheinlicher gemacht werden, als es ihnen gelang, die Mittelwertskurve Zimmers (Abb. 1) durch Berücksichtigung des

enterohepatischen Kreislaufes in einem Modell mit drei im Nebenschluß angeordneten Kompartimenten unter Benutzung eines elektronischen Analogrechners bis zur Deckungsgleichheit zu simulieren. Eine Abhängigkeit des Kurvenverlaufes von der injizierten BSP-Dosis konnten LAVERS und Mitarbeiter 1949 bei Verabreichung von 5 bzw. 7,5 mg BSP pro kg Körpergewicht nicht beobachten. Dagegen fand GOLL 1963 nach Umstellen seiner Methode (500 mg BSP/Pat.) auf eine niedrigere BSP-Dosis (250 mg BSP/Pat.) kürzere Halbwertszeiten bei einem Patientengut, das sich aus Gesunden und Leberkranken zusammensetzte.

Entsprechend der von ZIMMER (1956) aus 40 Blutspiegelverläufen konstruierten Normalkurve (Abb.1) ließ sich in einer eigenen Untersuchung, die mit Blutentnahmen in dreiminütigen Abständen von 3 bis 30 Minuten nach der Injektion durchgeführt worden war, der exponentiale Kurvenverlauf zwischen der 5. und 20. Minute nach der BSP-Injektion bestätigen. Da somit auch von uns im zweiten Kurvenabschnitt regelmäßige Verhältnisse gefunden wurden, die einer mathematischen Interpretation zugänglich sind, haben auch wir für die vorliegenden Untersuchungen die zweite Eliminationsphase zur Auswertung herangezogen.

3.2 Durchführung der Bromsulphalein-Belastung.

Die Untersuchungen wurden an reifen und unreifen Neugeborenen mit und ohne sichtbarem Icterus neonatorum, an lebergesunden Säuglingen, Klein- und Schulkindern vorgenommen. Bei der Zusammenfassung von ikterischen mit nicht-ikterischen Neugeborenen wurde davon ausgegangen, daß zahlreiche Autoren keine Korrelation der BSP-Elimination zur Höhe des Bilirubins im Serum beim Icterus neonatorum gefunden hatten (SALMON und RICHMAN, 1943; YUDKIN und Mitarbeiter, 1949; MOLLISON und CUTBUSH, 1949; LINDQUIST und PAULSEN, 1959; SUSSMAN und Mitarbeiter, 1962). Außerdem wurden im Vergleich dazu Kinder mit Morbus haemolyticus neonatorum, angeborener Gallengangsatresie, Toxoplasmose, Dyspepsie, Pneumonie und grippalen Infekten einerseits und nach langfristiger Luminalbehandlung andererseits untersucht. Insgesamt wurden 139 Belastungen durchgeführt. Alle Probanden wurden wegen der Gefahr der Sensibilisierung (McVAY, 1953; WESSEL und PENSE, 1963; VENGGER, 1961) nur einer einmaligen BSP-Belastung unterzogen. Zwischenfälle wurden, wie bei den meisten anderen Autoren (WILDHIRT, 1961), nicht beobachtet.

Zur Ermittlung der Serumeigenextinktion (Leerwert)

wurde zunächst kapillareng, bei Säuglingen aus der Ferse, bei älteren Kindern aus der Fingerbeere entnommen. Nach Verwunden der Haut mit einem sterilen Einstich leicht die benötigte Blutmenge gewinnen. Unmittelbar anschließend wurde eine genau abgemessene Menge von etwa zehn mg BSP²⁾ pro kg Körpergewicht zügig intravenös injiziert. Weitere Blutentnahmen erfolgten unter Beachtung des Zeitpunktes etwa 8, 11, 14, 17 und 20 Minuten nach der Injektion und dienten der Bestimmung des Konzentrationsverlaufes des BSP.

3.3 Chemische Bestimmung des Bromsulphaleins.

BSP ist, wie erwähnt, ein Farbstoff, der in alkalischem Milieu blauviolett gefärbt ist. Die Farbdichte ist proportional der Konzentration.

Im einzelnen wird folgendermaßen vorgegangen:

0,03 ml Serum,

0,25 ml 0,05-N NaOH,

mischen,

messen bei 578 m μ und 10 mm Schichtlänge.

- 1) Hemolube, zu beziehen über die Firma Asid-Institut GmbH, München 13.
- 2) In den vorliegenden Untersuchungen wurde "Bromthalein" verwendet, das Präparat der Chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, eine fünfprozentige Lösung von Phenoltetrabromphosphorsäure darstellt. Für die Überlassung der Firma E. Merck Dank gebührt.

Die Bestimmung wurde nach GLADTKE (1964) unter Verwendung von Polyäthylen-Konstriktionspipetten, Polyäthylen-Mikroliterröhrchen des Beckmann-Mikroanalysen-Programms, des zugehörigen Mischers und der zugehörigen Zentrifuge durchgeführt. Die Messung erfolgte im Photometer Eppendorf unter Verwendung einer Mikrodurchflußkuvette (Füllvolumen 200 Mikroliter) bei der Quecksilberlinie 578 m μ . Von den gemessenen Extinktionen (jedesmal der Mittelwert aus drei Parallelbestimmungen) wurde der Leerwert abgezogen und die Konzentration auf einer Eichkurve abgelesen. Zur Herstellung dieser Eichkurve wurde eine Reihe von BSP-Lösungen steigender Konzentration bereitet, die dem gleichen Untersuchungsgang unterworfen wurden. Die Eichkurve verlief gerade und durch den Nullpunkt des Koordinatensystems. Sie veränderte sich bei gelegentlichen Kontrollen (mindestens vierwöchentlich) nicht.

3.4 Ermittlung der Stoffwechselstandardgrößen.

3.41 Einführung.

Die Auswertung erfolgte nach dem von DOST (1953) vorgeschlagenen Vorgehen. Sie ergibt als Stoffwechselstandardgrößen die Eliminationshalbwerts-

zeit (EHWZ) bzw. die Eliminationskonstante (k_2), das Verteilungsvolumen (V) und die totale Clearance (Cl_{tot}). Wie schon ausgeführt, folgt die Eliminationskurve des BSP zwischen der 5. und 20. Minute nach der Injektion gesetzmäßig einer Exponentialfunktion, für die sich folgende Beziehung aufstellen läßt (DOST, 1953):

$$c_t = c_0 \cdot e^{-k_2 t} \quad (1)$$

Es bedeuten:

c_t = Konzentration im Serum zur beliebigen Zeit t

c_0 = fiktive Anfangskonzentration zur Zeit $t = 0$

e = Basis des natürlichen Logarithmus

k_2 = Eliminationskonstante

Durch Logarithmieren läßt sich die Gleichung nach k_2 auflösen:

$$k_2 = \frac{\ln c_0 - \ln c_t}{t} \quad (2)$$

Die Eliminationskonstante ist der Parameter für die Eliminationsgeschwindigkeit des BSP. Die Größe c_0 ist die fiktive Anfangskonzentration, die sich ergeben würde, wenn sich die verabreichte BSP-Dosis zur Zeit $t = 0$ im Verteilungsvolumen bereits im Diffusionsgleichgewicht befinden würde. Da sich diese Konzentration c_0

als fiktiver Wert nicht unmittelbar messen läßt, muß man die Eliminationskonstante aus zwei Meßwerten c_{t1} und c_{t2} zur Zeit t_1 und t_2 bestimmen:

$$k_2 = \frac{\ln c_{t1} - \ln c_{t2}}{t_2 - t_1} . \quad (3)$$

Eine Eigenschaft der Exponentialfunktion ist die Konstanz der Zeit, in der die jeweiligen Konzentration auf die Hälfte absinkt. Diese Zeit wird Eliminationshalbwertszeit (EHWZ) genannt (DOST, 1949). Sie läßt sich berechnen, indem man die Gleichung (1) in den Ausdruck

$$t = \frac{1}{k_2} \cdot \ln \frac{c_0}{c_t} \text{ überführt und } c_t = \frac{c_0}{2} \text{ setzt:}$$

$$\text{EHWZ} = \frac{1}{k_2} \cdot \ln \frac{c_0 \cdot 2}{c_0} .$$

$$\text{EHWZ} = \frac{\ln 2}{k_2} = \frac{0,693}{k_2} . \quad (4a)$$

Die Eliminationshalbwertszeit stellt somit ebenfalls eine die Eliminationsgeschwindigkeit beschreibende Stoffwechselstandardgröße dar. Sie hat den Vorzug, gedanklich leichter faßbar zu sein als der abstrakte Begriff der Eliminationskonstanten. Einfacher als nach Gleichung (4a)

läßt sich die EHWZ graphisch ermitteln. Trägt man die vier bis fünf erhaltenen Konzentrationswerte in einem halblogarithmischen Master gegen die Zeit auf, so ergibt sich entsprechend der eingangs gemachten Feststellung, daß die Elimination proportional zur Zeit im Sinne einer Exponentialfunktion verläuft, eine Gerade. Auf dieser läßt sich die EHWZ abgreifen. Die EHWZ kann nun ihrerseits zur Ermittlung von k_2 herangezogen werden, entsprechend:

$$k_2 = \frac{\ln 2}{\text{EHWZ}} . \quad (4b)$$

Das Verteilungsvolumen (V) entspricht jenem Volumen, in welchem sich das injizierte BSP verteilt. Es ergibt sich aus dem Quotienten aus der Dosis (D) und der fiktiven Anfangskonzentration c_0 , die graphisch durch Extrapolieren der Eliminationskurve auf den Zeitpunkt $t = 0$ ermittelt wird.

$$V = \frac{D}{c_0} . \quad (5)$$

Die totale Clearance (Cl_{tot}), welche die gesamte Eliminationsfunktion des Organismus, beim BSP vor allem die ~~exkretorische~~ Funktion der Leber angibt, ergibt sich als Produkt aus der Eliminationskon-

stanten und dem Verteilungsvolumen:

$$Cl_{tot} = k_2 \cdot V \quad (6)$$

3.42 Praktisches Vorgehen.

Im einzelnen wird folgendermaßen vorgegangen:

Nach der Leerblutentnahme werden zehn mg BSP pro kg Körpergewicht zügig intravenös injiziert. Etwa 8, 11, 14, 17, und 20 Minuten nach der Injektion wird jedesmal Blut aus dem Kapillargebiet zur Bestimmung der Konzentration der Testsubstanz entnommen. Die erhaltenen Werte werden in ein Koordinatensystem, dessen Ordinate logarithmisch unterteilt ist, nach der beim Versuch genau notierten Zeit eingetragen. Diese Punkte ließen sich in allen Versuchen zwanglos durch eine Gerade verbinden (Abb.2).

Auf dieser Geraden wird die Eliminationshalbwertszeit (EHWZ) abgegriffen, d.h. diejenige Zeit, in welcher die BSP-Konzentration auf die Hälfte absinkt. Die Eliminationskonstante (k_2) errechnet sich hieraus nach Gleichung (5). Der Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinate (zum Zeitpunkt $t = 0$) ergibt die fiktive Anfangskonzentration (c_0), die zusammen mit der verabreichten Dosis (D) zur Berechnung des Verteilungsvolumens (V) in die Gleichung

Pat. K.S., Frühgeb., Geburtsgewicht: 2060 g.

BSP-Belastung am 8. Lebenstag.

Gewicht: 2000 g. Dosis: 20 mg.

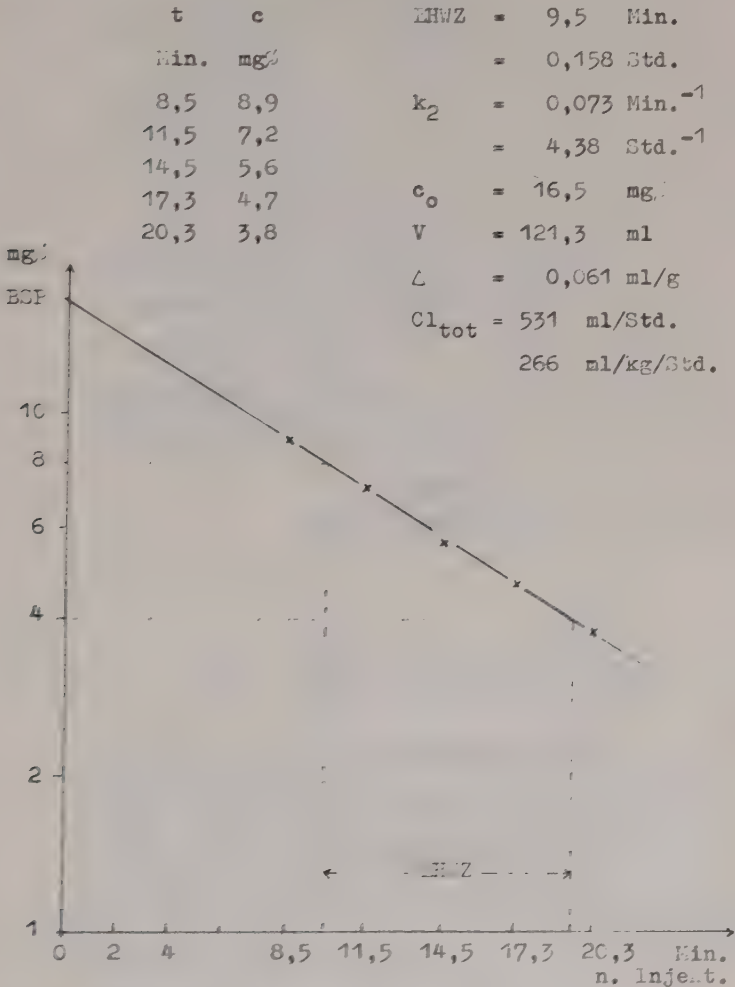


Abb.2: Beispiel für die graphische und rechnerische Ermittlung der Stoffwechselstandardgrößen des BSP.

chung (6) eingesetzt wird. Um einfachere Vergleichsmöglichkeiten zu erhalten, wird das Verteilungsvolumen auf das Körpergewicht des Patienten bezogen. Hieraus ergibt sich der dimensionslose Verteilungskoeffizient (Δ). Ebenso wird die totale Clearance (Cl_{tot}), die sich nach der Gleichung (7) aus der Eliminationskonstanten und dem Verteilungsvolumen berechnen läßt, auf das Körpergewicht des Patienten bezogen und in dieser Weise bei den Ergebnissen aufgeführt. Die Ergebnisse werden für die einzelnen Altersgruppen angegeben in der Form $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes), dazu die Anzahl n der Untersuchungen.

Berechnung der Standardabweichung:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$\text{wobei } s = \sqrt{\frac{Sx}{n-1}} \text{ und } Sx = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}.$$

Um eine Abnahme der EHWZ mit zunehmendem Alter als Ausdruck der Reifung statistisch sichern zu können, wurde eine Regressionsgerade berechnet und ihre Steigung ($=\text{tg}\alpha$) gegen die Horizontale geprüft (SNEDECOR, 1965).

Regressionsgerade:

$$Y = \bar{y} + b_{yx}(x - \bar{x}) .$$

dabei ist $\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$, $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$ und $b_{yx} = \operatorname{tg} \alpha$.

Berechnung von b_{yx} :

$$b_{yx} = \frac{s_{xy}}{s_x} .$$

Streuung um die Regressionsgerade:

$$s_{yx}^2 = \frac{S_{y \cdot x}}{n-2} .$$

dabei ist $S_{y \cdot x} = S_y - b_{yx} \cdot S_{xy}$

$$= S_y - \frac{(s_{xy})^2}{s_x} .$$

Streuung von b_{yx} :

$$s_{b_{yx}}^2 = \frac{s_{y \cdot x}^2}{s_x} .$$

Prüfung, ob $b_{yx} = 0$ (SNEDECOR, 1965):

$$\frac{b_{yx}}{s_{b_{yx}}} = t \text{ (Freiheitsgrad } r = n-2)$$

Wenn $2P < 0,05$, $b_{yx} \neq 0$.

Hilfgrößen: $S_{xy} = \sum xy - \frac{\sum x \cdot \sum y}{n} .$

$$S_x = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n} .$$

$$S_y = \sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n} .$$

4. Ergebnisse.

=====

4.1 Gesunde Kinder.

Die mit Hilfe der angegebenen Methodik an 48 reifen und 73 unreifen Kindern gewonnenen Ergebnisse sind in Tabellen (I-XI, s. Anhang!) und Kurven (Abb. 3 u. 4) zusammengestellt. Dabei wurde eine Unterteilung in Altersgruppen vorgenommen.

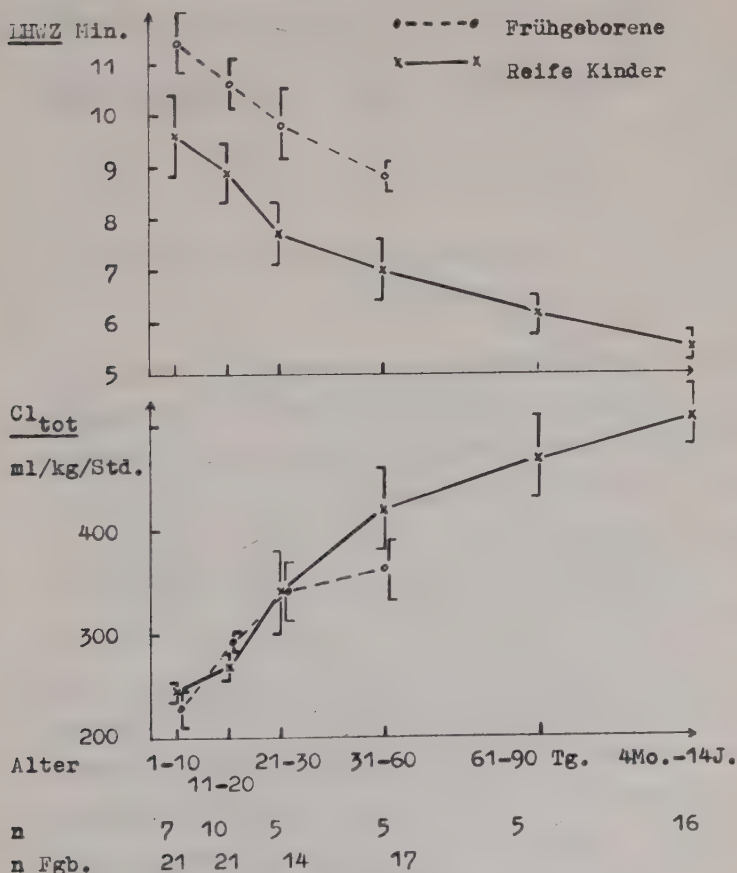


Abb. 3: Eliminationshalbwertszeit und totale Clearance des BSP in Abhängigkeit vom Lebensalter.

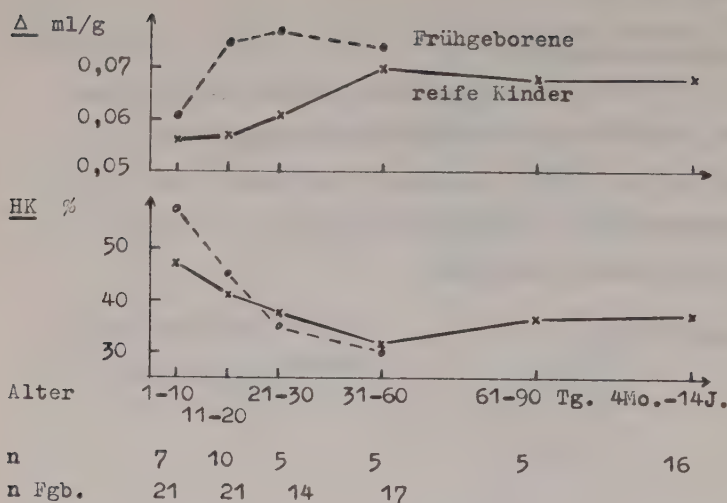


Abb.4: Verteilungskoeffizient des BSP und Hämatokrit in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Das Verteilungsvolumen des BSP entspricht dem Plasmavolumen; Veränderungen seiner Größe erfolgen lediglich gegensinnig zu den bekannten Veränderungen des Hämatokritwertes in den ersten Lebenstagen (Abb.4). Die Eliminationshalbwertszeit wurde bei der verabreichten Dosis von zehn mg BSP pro kg Körpergewicht bei älteren Kindern (4. Lebensmonat bis 14. Lebensjahr) zu $5,5 \pm 0,25$ ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$; $n = 16$) Minuten bestimmt. Demgegenüber waren die Eliminationshalbwertszeiten der Kinder in den ersten Lebenstagen verlängert und schienen mit zunehmendem Alter gemäß einer Exponentialfunktion auf die Werte älterer Kinder abzufallen. Um dies zu prüfen, wurden die Eliminationshalbwertszeiten der reifen

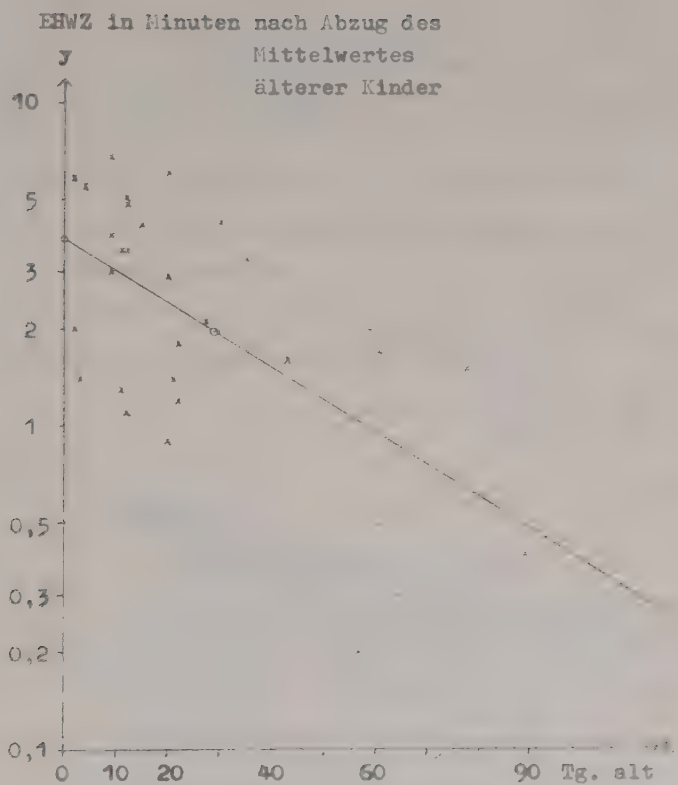


Abb. 5: Festlegung der Regressionsgeraden

1) durch den Mittelwert der Punktwolke:

$$\bar{x} = 28,81; \bar{y} = 1,945.$$

2) durch $y = 0,5827$, wenn $x = 0$;

Antilogarithmus $0,5827 = 3,828$.

Kinder bis zum Alter von 90 Tagen nach Abzug des Mittelwertes älterer Kinder als Punktwolke in einem halblogarithmischen Raster gegen das Alter aufgetragen (Abb.5) und die Regressionsgerade dieser Logarithmen der Differenzen auf das Lebensalter berechnet. Die Berechnung ergab:

$$Y = \bar{y} + b_{yx}(x - \bar{x});$$

$$Y = 0,2894 - 0,01018(x - 28,81);$$

$$Y = 0,5827 - 0,01018 x;$$

Die Prüfung, ob $b_{yx} = 0$ ergab:

$$t = \frac{b_{yx}}{s_{b_{yx}}} = \frac{0,01018}{0,00217} = 4,691;$$

Freiheitsgrad $v = n-2 = 30$; $2P \ll 0,05$.

Somit ist die Steigung der Regressionsgeraden gegen die Horizontale gesichert. Die anfangs verlängerte Eliminationshalbwertszeit nimmt mit zunehmendem Alter ab und erreicht im vierten Lebensmonat die Werte älterer Kinder. Die Frage, inwieweit diese Reifung tatsächlich einem logarithmischen Verlauf folgt, wurde nicht untersucht.

Bei Frühgeborenen sind die Halbwertszeiten stärker verlängert als bei reifen Kindern. Die Verkürzung der Eliminationshalbwertszeit geht derjenigen der

reifen Kinder etwa parallel. Entsprechend ist die totale Clearance in den ersten Lebenstagen vermindert. Sie nimmt langsam zu und erreicht mit vier Monaten den Wert älterer Kinder. Die totale Clearance Frühgeborener läßt gegenüber reifen Kindern keinen Unterschied erkennen.

Wie sich die Eliminationshalbwertszeit mit zunehmendem Alter verkürzt, soll in Abbildung 6 nochmals veranschaulicht werden. Um die Ergebnisse der einzelnen Altersgruppen besser vergleichen zu können, wurden die Anfangskonzentrationen des BSP-Blutspiegels gleich 100 Prozent gesetzt.

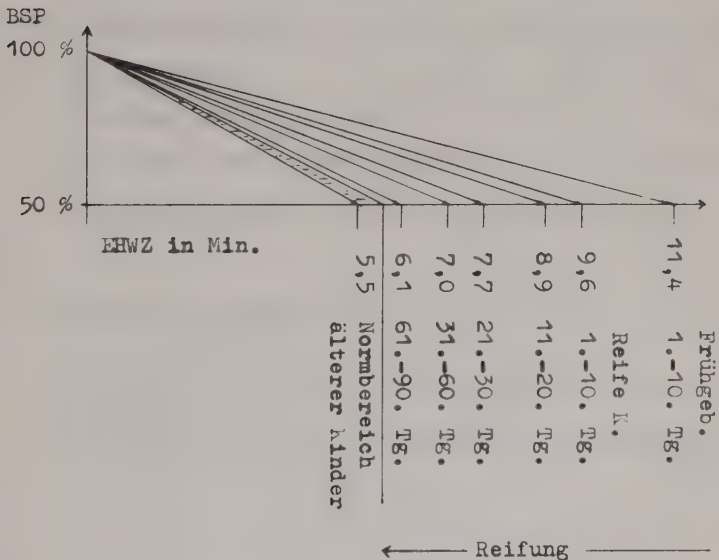


Abb.6: Abnahme der EHWZ des BSP bei zunehmendem Alter.

4.2 Kranke Kinder.

Außer den aufgeführten Untersuchungen wurden BSP-Belastungen an 18 weiteren Kindern vorgenommen, deren BSP-Elimination 16 mal durch Krankheiten verlangsamt und zweimal durch Medikamente beschleunigt gewesen zu sein schienen.

Sieben Kinder, die an einem Morbus haemolyticus neonatorum infolge Inkompatibilität im Rh- oder ABO-System litten, zeigten innerhalb der ersten zehn Lebenstage, zwei bis sieben Tage nach der Austauschtransfusion, mit $12,3 \pm 1,08$ Minuten eine gegenüber gesunden Kindern zwar etwas, jedoch nicht signifikant verlängerte Eliminationshalbwertszeit (Tab. XIII), während drei Kinder mit gleichen Erkrankungen in der Altersklasse vom 11. bis 20. Lebenstag, fünf bis elf Tage nach der Austauschtransfusion, in ihrer Eliminationshalbwertszeit nicht von der Norm abwichen (Tab. XIV).

Verlängerte BSP-Eliminationshalbwertszeiten schienen außerdem bei neun Kindern mit Erkrankungen wie angeborener Gallengangsatresie, Toxoplasmose, Dyspepsie, Pneumonie oder grippalen Infekten vorzuliegen (Tab. XV).

Zwei Säuglinge, die wegen spastisch-hypertrophi-
scher Pylorusstenose 10 bzw. 26 Tage lang vor
der BSP-Belastung mit kleinen Dosen Luminal be-
handelt worden waren, zeigten auf 3,3 bzw. 3,4
Minuten deutlich verkürzte Eliminationshalbwerts-
zeiten (Tab.XVI).

5. Diskussion. =====

Nach einmaliger intravenöser BSP-Injektion wird von der Mehrzahl der Autoren ein exponentieller Konzentrationsabfall innerhalb eines begrenzten Zeitraumes bestätigt (LAVERS und Mitarbeiter, 1949; SEYDL und GRIMME, 1951, GOODMAN, 1952; DOST und GOETZE, 1956; ZIMMER, 1956; LINDQUIST und PAULSEN, 1959; GOLL, 1960; TURA und Mitarbeiter, 1964). Abweichungen davon fanden INGELFINGER und Mitarbeiter (1948), VOGT und Mitarbeiter (1960) und NICOLA und Mitarbeiter (1961). In den eigenen Untersuchungen konnte der exponentielle Kurvenverlauf zwischen der 8. und 20. Minute nach der Injektion von zehn mg BSP pro kg Körpergewicht regelmäßig bestätigt werden.

Damit ist also dieser Zeitabschnitt bzw. der entsprechende Kurventeil zur Ermittlung der biokinetischen Daten geeignet und darf für vergleichende Untersuchungen herangezogen werden. Aus diesem Grunde wurden innerhalb der angegebenen Zeitspanne die Stoffwechselstandardgrößen nach dem von DOST 1953 vorgeschlagenen Vorgehen bestimmt. Diese Größen des BSP geben Aufschluß über den Zustand der Leberfunktion. Eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und

eine Verminderung der totalen Clearance bedeuten dabei eine Minderleistung der Eliminationsfunktion der Leber, Werte im Normbereich zeigen eine intakte Funktion an.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eindeutig, daß in den ersten Lebenstagen die Eliminationshalbwertszeit des BSP deutlich verlängert und die totale Clearance vermindert ist. Der für ältere Kinder gültige Normbereich wird nach dem ersten Trimenon erreicht. Daraus folgt, daß in den ersten Lebenstagen eine deutliche Minderleistung der für die Elimination des BSP in Anspruch genommenen Leberfunktion besteht. Die nachfolgende Normalisierung der Werte ist Ausdruck der zeitlichen Reifung dieser Leberleistung. Der Kurvenverlauf der biokinetischen Daten demonstriert anschaulich die werdende Funktion des Stoffwechsels. Die Steigung der errechneten Regressionsgeraden gegen die Horizontale beweist sie.

Ähnliche Reifungsvorgänge ließen sich, wie erwähnt, bei Untersuchungen anderer Stoffwechselfunktionen mit Sulfonamiden, para-Aminohippursäure (PAH) und Thiosulfat nachweisen (GLADTKE und RIND, 1965; GLADTKE, 1965). Die Eliminationshalbwertszeit für diese Stoffe ist in den ersten Lebenstagen deut-

lich verlängert. Ganz allgemein fallen die Eliminationshalbwertszeiten mit zunehmendem Alter zunächst rasch ab, um sich dann langsamer dem Normwert zu nähern. Dieser wird bei den Sulfo-
namiden und beim Thiosulfat etwa nach der dritten Lebenswoche, beim PAH im zweiten Lebensmonat erreicht, also rascher als beim BSP, dessen Stoffwechselstandardgrößen sich erst im vierten Lebensmonat normalisieren. Die Werte der totalen Clearance zeigen ein entsprechendes Verhalten.

Bei Frühgeborenen ist beim BSP, wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, die initiale Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit stärker ausgeprägt als bei reifen Kindern. Die Kurve der Eliminationshalbwertszeit geht derjenigen von reifen Kindern etwa parallel. Die Werte der totalen Clearance ergeben zwischen reifen und unreifen Kindern keinen eindeutigen Unterschied. Leider war es nicht möglich, eine größere Serie von Frühgeborenen bis zur völligen Normalisierung der Elimination des BSP zu verfolgen, da die Kinder aus äußerer Veranlassung (hohe Frequenz der Frühgeborenen-Station) in der Regel nach Erreichen eines Körpergewichtes von 2500 bis 3000 g nach Hause entlassen werden mußten. Da bei anderen in dieser Hinsicht unter-

suchten Stoffen (Sulfonamide, PAH, Thiosulfat; GLADTKE und RIND, 1965; GLADTKE, 1965) jedoch trotz der schlechten Ausgangslage Frühgeborene etwa zur gleichen Zeit wie Reifgeborene die Normwerte älterer Kinder erreichen, muß angenommen werden, daß die Reifung nicht abhängig vom Gestationsalter, sondern vom Geburtsalter ist.

Frühgeborene haben also lediglich einen schlechteren Start. Demzufolge darf man annehmen, daß exogene Faktoren einen entscheidenden Einfluß auf die postnatale Reifung des Stoffwechsels ausüben.

Im Vergleich zu diesen Ergebnissen mit körperfremden Stoffen interessiert auch das Verhalten körpereigener Metaboliten. Bei der biokinetischen Analyse der Stoffwechselstandardgrößen fanden RIND und GLADTKE 1965 bei der Glukose in den ersten Lebenstagen ebenfalls eine herabgesetzte Stoffwechselaktivität, die jedoch innerhalb weniger Tage zur vollen Leistung älterer Kinder heranreift. Im Gegensatz dazu konnten sie beim Eisen keine Reifung, sondern am Geburtstermin bereits eine erhöhte Stoffwechselaktivität nachweisen. Dies führten sie auf die Kopplung des Eisensstoffwechsels mit der Hämoglobinsynthese zurück, die ja schon im ersten und zweiten Fetalmonat beginnt. Die Veränderungen sind auch hier bei Frühgeborenen generell dieselben wie bei reifen Kindern, erreichen deren Stoffwechselaktivität jedoch erst im zweiten Lebensmonat.

Zur Prüfung der Leberfunktion bei Neugeborenen, Frühgeborenen und Säuglingen wurde die BSP-Elimination bereits von anderen Autoren verwendet.

Sie bedienten sich jedoch teilweise unzureichender und ungenauer Methoden. So konnten SALMON und RICHMAN 1943 in 83 Tests an 30 Neugeborenen im Alter von 5 bis 252 Stunden bei einer Dosis von zwei mg pro kg Körpergewicht keine erhöhte BSP-Retention gegenüber Erwachsenen feststellen. Bei der relativ kleinen verabfolgten Dosis ist nach 20 Minuten auch bei einer mehr oder weniger verlängerten Eliminationshalbwertszeit keine wesentlich erhöhte BSP-Konzentration mehr zu erwarten; ein pathologischer Ausfall wäre bei dieser Form des Tests nur bei extrem schlechter Leberleistung mit sehr verzögerter Ausscheidung zu erwarten.

Dagegen fanden alle anderen Autoren übereinstimmend mit den eigenen Ergebnissen bei Kindern in den ersten Lebenstagen eine herabgesetzte BSP-Ausscheidung. Während sich MOLLISON und CUTBUSH 1949 und YUDKIN und Mitarbeiter 1949 mit etwas anderer Technik (Dosis 5 mg, Zeit 45 Minuten, bzw. 5 Minuten bis 24 Stunden) auf den Nachweis einer erhöhten Farbstoffretention bei Kindern im Alter von 1 bis 5 bzw. von 8 bis 216 Stunden beschränkten, gaben andere Autoren andere Werte an. MARTIUS und Mitarbeiter (1957) fanden mit Hilfe einer unserem Vorgehen entsprechenden Methode eine Normalisierung der

Eliminationshalbwertszeit nach vier Tagen. Sie untersuchten jedoch nur Kinder in den ersten Lebensstagen. ESSIGKE (1959) zeigt eine Verlaufskurve der Normalisierung der BSP-Eliminationshalbwertszeit (ermittelt nach DOST) in Abhängigkeit vom Lebensalter, ohne seine Einzeldaten bzw. die statistische Aufarbeitung der Werte zur Kenntnis zu geben. LINDQUIST und PAULSEN (1959) verfügen nur über sehr kleine Zahlen, die wegen der groben Altersgruppeneinteilung keinen Vergleich zulassen. SUSSMAN und Mitarbeiter (1962) beobachteten eine erhöhte BSP-Retention bis zum Ende der dritten Lebenswoche. Dagegen fanden VOGT und Mitarbeiter (1960) in Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen bei der Bestimmung einer "mittleren Halbwertszeit" eine verminderte BSP-Ausscheidung bis zur zwölften Lebenswoche. Dieses Verfahren der Ermittlung der sogenannten "mittleren Halbwertszeit" zieht zur Berechnung auch die, wie eingangs ausführlich dargestellt, nicht geeigneten Kurvenabschnitte (vor gleichmäßiger Verteilung und nach Einsetzen der enteralen Reabsorption) heran, so daß diese Werte ebenfalls strenger Kritik nicht standhalten.

Längere Zeiträume bis zur Normalisierung der BSP-

Ausscheidung gaben HERLITZ (1927) und VEST (1959) an. HERLITZ erhielt noch bei Säuglingen im Alter von vier bis fünf Monaten eine erhöhte Farbstoffretention. VEST fand erst bei Säuglingen im Alter von sechs Monaten eine dem Erwachsenen entsprechende Elimination, wobei er in seinen Ausscheidungskurven vor allem den Retentionswert nach 30 Minuten bewertete.

Ebenso dürften die Differenzen in den an Frühgeborenen gewonnenen Ergebnissen im wesentlichen methodisch bedingt sein. Die von PERL (1957) publizierten Werte zeigen eine Normalisierung der BSP-Retention gegen den zehnten Lebenstag. OBRINSKY und Mitarbeiter (1952) fanden erst in der sechsten bis achten Woche Ausscheidungskurven, die denen Erwachsener glichen. ESSIGKE (1957) beobachtete eine Normalisierung der Halbwertszeit nach der zweiten bis vierten Woche, jedoch eine erneute Funktionseinschränkung von der 5. bis 15 Lebenswoche und diskutierte als Ursache dafür einen Zusammenhang mit interstitieller Pneumonie.

Eine beschleunigte BSP-Elimination wurde gegenüber Erwachsenen angegeben von MARTIUS und Mitarbeiter (1957) für Neugeborene in der zweiten Lebenswoche. Gegenüber älteren Kindern wurde eine beschleunigte

BSP-Elimination angegeben von LINDQUIST und PAULSEN(1959) für Säuglinge, von VOGT und Mitarbeiter (1960) für Säuglinge zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat und von NICOLA und Mitarbeiter (1961) für Säuglinge und Kleinkinder.

In Tabelle XII werden die von anderen Autoren an Frühgeborenen und reifen Kindern in den ersten Lebenstagen und an älteren Kindern gefundenen Eliminationshalbwertszeiten den eigenen Ergebnissen gegenübergestellt. Es sei an dieser Stelle nochmals ausdrücklich auf den Umstand hingewiesen, daß die einzelnen Daten dieser Tabelle, wie erwähnt, nur bedingt miteinander vergleichbar sind.

Deshalb bestand Veranlassung, an einer größeren Probandenzahl von Reif-und Unreifgeborenen über einen längeren Zeitraum mit der ausführlich dargestellten Methodik die Stoffwechselstandardgrößen des BSP in Abhängigkeit vom Lebensalter zu ermitteln, um an Hand vergleichbarer Werte dieses größeren Kollektivs eine repräsentative Aussage zu erhalten. Insgesamt wurden 121 intravenöse BSP-Belastungen zur Ermittlung der kinetischen Daten an Kindern verschiedener Altersstufen durchgeführt. Die Eliminationshalbwertszeit war bei reifen Neugeborenen in den ersten zehn Lebenstagen im Mittel

um 75 Prozent des Normwertes älterer Kinder verlängert; Frühgeborene zeigten mit einer Verlängerung um 108 Prozent einen noch schlechteren Start. Die Angleichung an die Werte älterer Kinder erfolgt langsam, deren Normwerte werden erst nach dem ersten Trimenon erreicht (Tab. XI).

Die Ursache für die verzögerte BSP-Ausscheidung bei Neugeborenen und jungen Säuglingen suchen viele Autoren in der Umstellung von einer fast ausschließlich arteriellen auf eine fast ausschließlich venöse Blutversorgung der Leber, die Ursache für die Funktionsverbesserung der Leber mit zunehmendem Alter in der fortschreitenden Kapsularisierung der Leberlappen (OBRINSKY und Mitarbeiter, 1952; VOGT und Mitarbeiter, 1960; MARTIUS und Mitarbeiter, 1957; ESSIGKE, 1957). VEST (1962) fand bei Neugeborenen zwischen dem zweiten und neunten Lebenstag den Prozentsatz des konjugierten BSP am gesamten BSP in Serum und Galle gegenüber älteren Kindern bis zum Alter von 15 Jahren nicht wesentlich erhöht. Daher hielt er es für wahrscheinlich, daß die verzögerte BSP-Elimination in der Neugeborenen-Periode nicht durch einen Mangel des Konjugationsmechanismus verursacht ist, sondern auf eine Insuffizienz der Sekre-

tion hindeutet. Dagegen schlossen CAREDDU und Mitarbeiter (1961) aus ihren Ergebnissen, daß nicht nur eine verminderte Ausscheidung des BSP durch die Leberzellen, sondern auch und vor allem eine mangelhafte Tätigkeit des enzymatischen Systems, welches die Kopplung des BSP katalysiert, Ursache der niedrigen BSP-Clearance bei Neugeborenen und Frühgeborenen ist. Sie fanden an Ratten, daß die Werte des gekoppelten BSP erst zwei bis drei Wochen nach der Geburt jene des erwachsenen Tieres erreichen. Die Untersuchungen von SUSSMAN und Mitarbeiter (1962) an reifen und unreifen Kindern zeigten, daß die Retention des gesamten BSP 45 Minuten nach der Injektion mit zunehmendem Alter rascher abnimmt, als die Retention des konjugierten BSP. Daraus folgerten SUSSMAN und Mitarbeiter (1962), daß die Verbesserung in der Aufnahme und bzw. oder Konjugation des BSP schneller fortschreitet als die Verbesserung in der Sekretion.

In ganz dem gleichen Sinne lassen sich die in der Einführung erwähnten cytohistochemischen Untersuchungen deuten. Für zahlreiche Fermente ließ sich in der Leberzelle des Neugeborenen keine oder nur eine sehr geringe Aktivität nachweisen. Je nach

Spezies (Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen) und Ferment (Glukuronid-Synthese-System, Bernsteinsäuredehydrogenase, Alanin-Aminotransferase) zeigte sich erst im Alter von zwei bis vier Wochen die volle Fermentaktivität, wie sie bei älteren Tieren zu finden ist (BROWN und BURNETT, 1957; KITZING und SCHUMACHER, 1961; THEILE, 1965).

Aus den gewonnenen Ergebnissen läßt sich also nach diesen Ausführungen mit Sicherheit ableiten, daß die für die Elimination des BSP verantwortliche Leberfunktion einer postnatalen Reifung unterliegt, womit die eingangs zitierte These Bruno SALGES (1913) auch für diese Leberfunktion bestätigt wird.

Diese Unreife der Leber in ihrer Eigenschaft als Ausscheidungsorgan mahnt zur Vorsicht bei Anwendung von Medikamenten und bei Stoffwechselbelastungen im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter. Durch die verzögerte Ausscheidung kann es bei der für ältere Kinder üblichen Dosierung im üblichen zeitlichen Intervall durchaus zur Kumulation kommen. Es sei hier als ein Beispiel nur das bekannte Chloramphenicol-Unglück erwähnt, bei dem durch diese Kumulation bei Frühgeborenen toxische Konzentrationen erreicht und letale Aus-

gänge beobachtet wurden (Gray-Syndrom, BURNS und Mitarbeiter 1959).

Übereinstimmend mit den eigenen Ergebnissen fand ESSIGKE (1959) mit einem Mittelwert von $12,67 \pm 5,3$ Minuten bei an Morbus haemolyticus neonatorum leidenden Neugeborenen gegenüber normalen Kindern der gleichen Altersgruppe eine nicht signifikant verlängerte Eliminationshalbwertszeit. Er glaubte darin und in der verzögerten Normalisierung der BSP-Elimination bei nicht ausgetauschten, derart kranken Kindern aber doch die Folgen einer zusätzlichen Belastung der Leber erkennen zu können. Als Ursache dafür hielt er eine Anoxie oder eine Kapillarschädigung durch die Antigen-Antikörper-Reaktion für möglich.

Während sich einerseits eine Verzögerung der BSP-Elimination durch Unreife der Leber, durch Lebererkrankungen und durch verschiedene extrahepatische Erkrankungen von anderen Autoren (O'LEARY und Mitarbeiter, 1929; KAUHTIO, 1950; DOST und GOETZKE, 1956; DIETEL und NACHTIGALL, 1958) und in den eigenen Untersuchungen nachweisen ließ, ist andererseits eine Beeinflussung der Leberfunktion durch Medikamente im Sinne einer Beschleunigung der BSP-Elimination

möglich, wie dies HASSELBLATT und Mitarbeiter (1965) in ihren Untersuchungen mit Tolbutamid zeigen konnten. Untersuchungen mit anderen Medikamenten zeigten die Möglichkeit, andere Eliminationsfunktionen beschleunigen zu können. RIND und GLADTKE (1965) fanden nach Complamin-Behandlung verkürzte Eliminationshalbwertszeiten bei der Sulfonamidelimination. REMMER (1963) deckte als Ursache für die beschleunigte Elimination zahlreicher Arzneimittel nach einmaliger hoher Dosis oder wiederholten geringen Gaben von Luminal eine mehrere Wochen dauernde Neubildung allein derjenigen lipoidreichen Membranen des endoplasmatischen Reticulums, die nicht mit Ribosomen besetzt sind, als Träger solcher Fermente, die am Arzneimittelabbau beteiligt sind, auf. In den eigenen Untersuchungen wurden bei zwei Kindern nach langfristig verabreichten, niedrigen Luminaldosen gegenüber gleichaltrigen Vergleichskindern deutlich verkürzte Eliminationshalbwertszeiten gemessen. Ob diese Ergebnisse der von REMMER (1963) beobachteten Enzyminduktion entsprechen und sich reproduzieren lassen, bleibt künftigen Untersuchungen vorbehalten.

6. Zusammenfassung.

=====

Für zahlreiche Stoffwechselfunktionen konnte bei Neugeborenen mit den verschiedensten Untersuchungsmethoden eine verminderte Leistung nachgewiesen werden. So liegen bisher histochemische Studien über Fermentaktivitäten in der Leber- und Nierenzelle und kinetische Studien über die Elimination durch die Niere vor. Untersuchungen über die exkretorische Funktion der Leber sind vor allem auf die Untersuchung der Ausscheidung des Bromsulphalein (BSP) angewiesen. Die mit dieser Substanz vorliegenden Untersuchungen an Kindern verschiedener Altersklassen bedienen sich nicht vergleichbarer und zum Teil nicht sehr aussagekräftiger Methoden. Immerhin lassen die vorliegenden Werte erkennen, daß offenbar auch die Elimination des BSP bei Neugeborenen erheblich verlangsamt ist und im Laufe der ersten Lebenswochen oder -monate einer Reifung unterliegt.

Zur Untersuchung dieser Frage wurde in der vorliegenden Arbeit die exkretorische Leberfunktion an Hand der BSP-Elimination an 121 lebergesunden Kindern (reifen und unreifen Neugeborenen, jungen Säuglingen und älteren Kindern) geprüft. Das von DOST (1953) inaugurierte Verfahren beruht auf der Ermittlung der Eliminationshalbwertszeit nach in-

travenöser Belastung. Die Eliminationshalbwertszeit ist als Zeitclearance eine von der Körpergröße und Körperoberfläche unabhängige Stoffwechselstandardgröße. Sie ergibt sich aus dem exponentialen Abfall der Konzentrationsverlaufskurve zwischen der achten und zwanzigsten Minute nach der Injektion von zehn mg BSP pro kg Körpergewicht. Vor diesem Zeitpunkt stören Verteilungsvorgänge den Kurvenverlauf, später treten wahrscheinlich durch eine enterale Reabsorption unübersichtliche Verhältnisse auf.

Im genannten Zeitabschnitt wurden der Konzentrationsabfall nach dem von DOST vorgeschlagenen Vorgehen ausgewertet und die Normwerte der Stoffwechselstandardgrößen für die interessierenden Altersgruppen bestimmt. Die erhaltenen Werte zeigen eindeutig einen Reifungsvorgang der für die BSP-Elimination in Anspruch genommenen Leberfunktion auf. Die Eliminationshalbwertszeit ist in der Altersgruppe vom ersten bis zehnten Lebenstag auf $9,6 \pm 0,77$ Minuten verlängert. Mit zunehmendem Alter wird sie kürzer, zunächst rasch, dann langsamer, und erreicht nach dem ersten Trimenon mit $5,5 \pm 0,25$ Minuten die Norm älterer Kinder. Ein sinnentsprechendes Verhalten zeigt die totale Clearance. Die statistische Aufarbeitung ergab, daß

die altersabhängigen Unterschiede echt sind. Frühgeborene haben mit einer initialen Eliminationshalbwertszeit von $11,4 \pm 0,62$ Minuten eine unreifere Leberfunktion im Sinne eines schlechteren Starts, jedoch die gleiche Normalisierungstendenz wie reife Kinder.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen deutlich, daß auch die Elimination des BSP, die überwiegend als Funktion der Leberzelle anzusehen ist, in der postnatalen Periode erheblich verzögert ist und innerhalb des ersten Trimenons zur vollen Leistung des erwachsenen Organismus heranreift. Damit handelt es sich auch bei dieser Leberleistung um eine werdende Funktion, wie es bereits für zahlreiche andere Stoffwechsel- und Eliminationsvorgänge nachgewiesen werden konnte.

Das offenbar allgemein gültige Prinzip, daß Frühgeborene bei den verschiedensten Stoffwechselleistungen zwar generell einen schlechteren Start haben, jedoch etwa zum gleichen Zeitpunkt wie Reifgeborene die Normwerte älterer Kinder erreichen, dürfte dahingehend gedeutet werden, daß die Reifung dieser Funktionen durch die Belastungen ausgelöst wird, die die Umstellung vom intra- auf das extrauterine Leben mit sich bringt.

Von den 121 gesunden Kindern gefundenen Normwerten wichen 16 mit verschiedenen hepatischen oder extrahepatischen Erkrankungen ab, die in einzelnen Gruppen besprochen werden. Zwei Kinder zeigten nach langfristiger Luminalbehandlung eine verkürzte Eliminationshalbwertszeit. Weitere Versuche der pharmakokinetischen Arbeitsgruppe der Gießener Kinderklinik werden zu klären haben, ob es sich dabei um eine Fermentinduktion im Sinne REMMERS handelt, ob uns damit also eine Möglichkeit in die Hand gegeben ist, die Reifung von Stoffwechselfunktionen zu beschleunigen, oder ob es sich um zufällige Abweichungen handelt.

7. Anhang (Tabellen)
=====

Tab. I Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Reife Kinder vom 1. bis 10. Lebenstag.

Name	Diagnose	Geb.Gew. g	Alter Tage	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	k ₂ 1/Min.	c _o mg%	Vv ml	ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
M.H.	Neugeb.- Stillgeb.	3500	2	3020	30	11,3	0,061	15,7	191	0,059	43	218
A.H.	Mengengeb.	2500	2	2540	25	7,5	0,093	18,3	137	0,054	65	296
M.H.	Neugeb.	3280	3	2070	30	6,9	0,101	27,4	110	0,036	61	215
M.H.	Neugeb.	2700	4	2530	35	11,0	0,063	14,0	250	0,071	47	258
M.H.	M.h.n. ohne Icterus	3700	9	2610	35	12,3	0,056	15,0	200	0,067	24	225
S.K.	Metabol. Hyperbil.	3700	9	3610	35	8,5	0,082	18,6	188	0,052	49	255
C.H.	M.h.n. ohne Icterus	3330	9	3450	35	9,4	0,074	19,0	184	0,054	42	244

n = 7

$\bar{x}$: 9,6 0,072

$s_{\bar{x}}$: $\pm 0,77$

0,056 47 246
 $\pm 11,2$

Tab. II Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Reife Kinder vom 11. bis 20. Lebenstag.

Name	Diagnose	Geb.Gew.	Alter	Gew.	Dosis	EHWZ	k ₂	c _o	Vv	HK	Cl _{tot}
		g	Tage	g	mg	Min.	1/Min.	mg%	ml	ml/g	% ml/kg/Std.
w.D.	Neugeb.	2840	11	2890	20	6,8	0,102	15,1	133	0,046	58 281
w.G.	Zust. nach M.h.n.	3800	11	3620	35	9,0	0,077	15,0	234	0,065	40 298
w.W.	Mangelgeb.	2530	12	2390	20	10,6	0,065	10,7	187	0,078	33 307
S.S.	M.h.n. ohne Icterus	4150	12	4150	40	10,4	0,067	20,5	195	0,047	46 188
P.M.	Zust. nach M.h.n.	3000	12	2850	25	9,0	0,077	14,2	176	0,062	36 286
m.E.	Zust. nach M.h.n.	3400	12	3300	30	6,6	0,105	17,0	176	0,054	37 336
m.F.	Verdacht auf Hirnblutung	2780	15	2820	25	9,7	0,071	16,2	154	0,055	37 235
F.S.	Schädel- fraktur		20	4310	40	11,6	0,060	13,4	298	0,069	34 248
U.P.	Metabol. Hyperbil.	3350	20	3310	30	8,4	0,083	16,5	182	0,055	42 272
A.K.	Neugeborenen- Asphyxie	3750	20	3560	35	6,4	0,108	20,8	125	0,035	48 228
n = 10						$\bar{x}$: 8,9	0,078			0,057	41 268
						s $\bar{x}$: ±0,57					± 13,8

Tab. III Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Reife Kinder vom 21. bis 30. Lebenstag.

Name	Diagnose	Geb.Gew.	Alter	Gew.	Dosis	BHWZ	K ₂	c _O	Vv	HK	Cl _{tot}	
		g	Tage	g	mg	Min.	1/Min.	mg%	ml	ml/g	%	ml/kg/Std.
A.S.	Nabel- granulom	3250	21	3390	30	6,9	0,101	17,5	172	0,051	45	305
M.P.	Habituelles Erbrechen	2800	22	3020	30	7,3	0,095	16,9	178	0,059	35	355
S.M.	Metabol. Hyperbil.	2800	22	2860	25	6,7	0,104	15,0	167	0,058	36	361
J.K.	Milzruptur	3850	27	3790	35	7,6	0,091	11,2	313	0,083	33	451
G.W.	Habituelles Erbrechen	3400	30	3650	35	9,8	0,071	17,6	199	0,055	39	231
n = 5												
						$\bar{x}$:	7,7	0,090				
						$s_{\bar{x}}$:	±0,56					
										0,061	38	341 ± 36,1

Tab. IV Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Reife Kinder vom 31. bis 60. Lebenstag.

Name	Diagnose	Geb.Gew.	Alter	Gew.	Dosis	EHWZ	K ₂	C _O	Vv	HK	Cl _{tot}
		g	Tage	g	mg	Min.	1/Min.	mg%	ml	ml/g	% ml/kg/Std.
S.K.	Thymus- hyperplasie	3130	35	3850	35	8,8	0,079	10,7	327	0,085	30 402
A.J.	Zust. nach M.h.n.	3330	43	3950	35	7,1	0,098	15,3	229	0,058	31 339
A.E.	Zust. nach Pneumonie	3500	57	5100	50	5,7	0,122	17,0	294	0,058	35 421
S.R.	Bronchitis	3680	59	4700	45	7,5	0,093	14,9	302	0,064	34 357
K.K.	Zust. nach Dyspepsie	3400	60	4540	45	6,0	0,116	11,7	384	0,085	29 579

n = 5

$\bar{x}$: 7,0 0,099

$s_{\bar{x}}$: $\pm 0,56$

32 420

$\pm 42,5$

Tab. V Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Reife Kinder vom 61. bis 90. Lebenstag.

Name	Diagnose	Geb.Gew.	Alter	Dosis	EHWZ	k ₂	c _O	Vv	HK	Cl _{tot}
		g	Tage	mg	Min.	1/Min.	mg%	ml	%	ml/kg/Std.
A.V.	Verdacht auf Hepatitis	-	61	40	7,2	0,096	8,8	455	0,111	45 641
I.B.	Zust. nach Dyspepsie	-	64	35	5,8	0,120	15,9	220	0,063	36 451
L.K.	Morbus leiner	3800	71	45	4,8	0,146	19,6	230	0,049	39 428
S.M.	Zust. nach Dyspepsie	3250	78	45	7,0	0,099	13,9	324	0,068	31 401
W.S.	Hydro- cephalus	4100	89	55	5,9	0,118	16,3	338	0,060	33 423

n = 5

$$\bar{x} : 6,1 \quad 0,113$$

$$s_{\bar{x}} : \pm 0,44$$

$$37 \quad 469$$

$$\pm 43,8$$

Tab. VI Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Kinder im Alter von 3 Monaten bis zu 14 Jahren.

Name	Diagnose	Geb.Gew. g	Alter Monate	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	k ₂ 1/Min.	c _O mg%	Vv ml	ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
T.M.	Pyloro- spasmus	3450	3 1/4	3980	35	5,0	0,139	11,5	304	0,077	34	636
J.L.	Zust. nach Dyspepsie	3250	3 1/2	4050	40	5,0	0,139	17,6	228	0,056	32	467
U.D.	Zust. nach Pneumonie	2800	4	5750	55	7,2	0,096	12,7	433	0,075	37	433
R.W.	BNS-Krämpfe	4700	6 1/2	7700	70	4,3	0,161	16,5	424	0,055	36	532
U.H.	Spastische Bronchitis	4600	7 1/2	6050	60	4,0	0,173	20,5	293	0,048	39	504
T.K.	Encephalitis	-	8 1/2	7800	75	5,5	0,126	11,0	681	0,087	44	660
C.K.	Bandwurm	-	15	7500	75	6,6	0,105	9,3	806	0,108	38	677

Tab. VI Fortsetzung.

Name	Diagnose	Alter Jahre	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	k ₂ 1/Min.	C _O mg%	VV ml	ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
A.R.	Strangileus, operiert	5	15800	155	4,1	0,169	17,1	906	0,057	40	582
U.H.	Lymphstauung am Bein	5	17000	170	5,3	0,131	19,1	890	0,052	41	411
C.B.	Verdacht auf hämolyt. Icterus	5	18600	175	5,8	0,120	15,8	1109	0,060	37	427
A.H.	Verdacht auf Hirntumor	6	20300	200	7,2	0,096	9,0	2220	0,110	38	634
B.B.	Enuresis	7	28100	280	6,4	0,108	13,8	2030	0,072	33	470
E.K.	Streptokokken- infekt	9	29300	290	5,8	0,120	14,1	2060	0,070	31	503
H.S.	Verdacht auf Virusinfekt	10	35500	355	5,0	0,139	22,5	1580	0,044	45	370
E.R.	Enuresis	11	36200	360	5,7	0,122	18,4	1958	0,054	38	394
B.G.	Colitis	12	48000	480	5,4	0,128	17,9	2680	0,056	32	430

n = 16

 $\bar{x} : \bar{x} 5,5$

0,126

 $s_{\bar{x}} : \pm 0,25$

508

37

0,068

± 28,3

Tab. VII Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Unreifegeborene vom 1. bis 10. Lebenstag.

Name	Besonderheiten	Geb.Gew. g	Alter Tage	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	K ₂ 1/Min.	C _O mg%	Vv ml	HK ml/g	Cl _{tot} ml/kg/Std.
M.G.	-	1960	2	1940	20	15,4	0,045	24,0	83	0,043	70 116
T.W.	-	2230	2	2080	20	12,6	0,055	15,7	127	0,061	65 202
W.W.	-	1710	3	1760	15	12,5	0,055	20,0	75	0,043	58 142
M.P.	-	1860	3	1690	15	11,6	0,060	12,2	123	0,073	56 261
M.W.	Zwilling I	1980	3	1940	15	15,8	0,044	10,5	143	0,074	72 194
S.K.	-	2190	3	2010	15	13,5	0,051	11,6	129	0,064	41 198
M.W.	Zwilling II	2240	3	2130	20	10,7	0,065	15,7	127	0,060	61 252
A.K.	-	2400	3	2290	20	15,6	0,044	14,5	138	0,060	54 161
M.K.	-	2070	6	1990	20	11,1	0,063	13,8	145	0,073	53 273
T.S.	Metabol. Hyperbil.	2260	6	2440	20	12,7	0,055	18,1	111	0,045	70 148
M.M.	-	2500	6	2100	20	10,0	0,069	20,4	98	0,047	54 179

Tab. VII Fortsetzung.

Name	Besonderheiten	Geb.Gew. g	Alter Tage	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	k ₂ 1/Min.	c _O mg%	Vv ml	ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
W.R.	Metabol. Hyperbil.	1910	7	1680	15	9,5	0,073	15,0	100	0,060	64	261
B.P.	Metabol. Hyperbil.	1970	7	2030	20	11,1	0,062	11,8	170	0,084	43	312
T.L.	-	2400	7	2250	20	11,1	0,062	13,7	146	0,065	44	244
M.S.	Zwilling I	1890	8	1760	15	5,7	0,123	25,8	58	0,033	59	240
U.D.	Metabol. Hyperbil.	1900	8	1850	15	16,5	0,042	12,4	121	0,065	67	165
D.H.	Metabol. Hyperbil.	2000	8	2000	20	10,4	0,067	9,8	204	0,102	62	407
K.S.	-	2060	8	2000	20	9,5	0,073	16,5	121	0,061	59	266
m.D.	-	1960	9	1980	15	8,7	0,080	20,0	75	0,038	64	181
H.H.	Metabol. Hyperbil.	2500	9	2580	25	7,5	0,093	18,4	136	0,053	57	294
M.S.	Metabol. Hyperbil.	2170	10	2300	20	8,9	0,078	12,6	159	0,069	38	322

n = 21

 $\bar{x} : 11,4$

0,061

58

229

 $s_{\bar{x}} : \pm 0,62$ $\pm 15,5$

Tab. VIII Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Unreifegeborene vom 11. bis 20. Lebenstag.

Name	Besonderheiten	Geb.Gew. g	Alter Tage	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	k ₂ 1/Min.	c _O mg%	Vv ml	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
m.T.	-	2000	11	2130	20	9,0	0,077	18,1	111	0,052	56 241
S.S.	Metabol. Hyperbil.	2180	11	2280	20	12,2	0,057	11,5	174	0,076	36 260
M.R.	-	1790	12	2030	20	13,2	0,053	11,2	179	0,088	51 277
S.T.	-	1950	12	1870	15	9,1	0,076	11,1	135	0,072	48 330
w.H.	Zwilling II	1980	12	1920	20	11,0	0,063	13,2	152	0,079	45 298
E.H.	Zwilling I	2100	12	2090	20	11,9	0,058	10,9	184	0,088	54 306
m.K.	-	2100	12	1970	20	11,4	0,061	16,2	123	0,063	49 229
S.S.	Metabol. Hyperbil.	2200	13	2140	20	11,8	0,059	12,9	167	0,078	54 274
J.P.	Drilling II	1780	14	2100	20	10,5	0,066	11,8	170	0,081	46 319
H.P.	-	1870	14	1950	15	10,9	0,064	9,1	165	0,085	36 322
S.P.	Drilling III	1870	14	2190	20	10,9	0,064	11,5	174	0,080	35 303

Tab. VIII Fortsetzung.

Name	Besonderheiten	Geb.Gew. g	Alter Tage	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	k ₂ 1/Min.	c ₀ mg%	Vv ml	Vv ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
P.P.	Drilling I	2180	14	2500	25	11,3	0,061	10,1	248	0,099	36	364
W.H.	-	2020	15	2040	20	12,9	0,054	12,2	164	0,080	44	260
W.O.	Metabol. Hyperbil.	1920	17	1930	20	7,8	0,089	18,5	108	0,056	44	300
R.F.	Metabol. Hyperbil.	2350	17	2490	25	15,7	0,044	11,0	228	0,091	35	240
W.H.	Metabol. Hyperbil.	2400	17	2180	20	11,0	0,063	12,0	167	0,076	38	289
C.S.	Zwilling I	2030	18	2270	20	8,6	0,081	13,7	146	0,064	47	332
U.K.	-	2070	18	2010	20	8,7	0,080	14,2	141	0,070	35	335
K.N.	-	2100	18	2160	20	8,4	0,083	17,5	114	0,053	49	262
M.V.	-	2300	19	2230	20	10,7	0,065	10,0	200	0,090	59	349
W.S.	Metabol. Hyperbil.	2000	20	2310	20	6,6	0,105	19,5	103	0,044	51	280

n = 21

 $\bar{x} : 10,6$ $s_{\bar{x}} : \pm 0,45$

0,075

45

294

 $\pm 8,2$

Tab. IX Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Unreifegeborene vom 21. bis 30. Lebenstag.

Name	Besonderheiten	Geb.Gew. g	Alter Tage	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	K ₂ 1/Min.	C _O mg%	Vv ml	ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
H.S.	Zwilling II	1750	21	2030	20	8,0	0,087	10,5	190	0,094	32	488
E.S.	Zwilling I	1880	21	2050	20	14,5	0,048	11,0	182	0,089	34	255
B.H.	Metabol. Hyperbil.	2150	23	2210	20	14,2	0,049	8,2	244	0,111	37	323
R.W.	-	2450	23	2900	25	7,0	0,099	17,0	147	0,051	42	302
S.H.	Metabol. Hyperbil.	1950	26	2290	20	9,4	0,074	10,3	194	0,085	39	376
m.P.	Metabol. Hyperbil.	2100	26	2520	25	13,7	0,051	14,0	179	0,071	29	214
K.K.	Rhinitis	1800	27	1830	15	8,9	0,078	9,9	152	0,083	31	387
T.K.	Metabol. Hyperbil.	1940	27	2480	25	9,0	0,077	14,4	174	0,070	34	324

Tab. IX Fortsetzung.

Name	Besonderheiten	Geb. Gew. g	Alter Tage	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	K ₂ 1/min.	S _O mg%	Vv ml	ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg. 24h.
P.S.	Metabol. Hyperbil.	1690	28	2130	20	6,3	0,110	15,2	152	0,071	34	469
S.S.	Hydrocephalus	2000	28	2870	25	8,8	0,079	16,2	154	0,054	37	254
M.B.	Hydrocephalus	2200	28	2920	25	10,6	0,065	13,5	185	0,064	43	249
S.N.	Metabol. Hyperbil.	1400	30	1750	15	9,0	0,077	10,8	140	0,070	43	270
H.H.	Metabol. Hyperbil.	2250	30	2940	25	6,1	0,114	11,0	228	0,077	26	527
m.D.	-	2300	30	2660	25	11,4	0,061	13,0	192	0,072	29	264
$\bar{x} : 9,8$ $s_{\bar{x}} : \pm 0,74$												
$\bar{x} : 0,077$ $s_{\bar{x}} : \pm 0,01$												
$\bar{x} : 34,3$ $s_{\bar{x}} : \pm 26,1$												

n = 14

Tab. X Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Unreifegeborene vom 31. bis 60. Lebenstag.

Name	Besonderheiten	Geb.Gew. g	Alter Tage	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	K ₂ 1/Min.	C _O mg%	Vv ml	ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
P.S.	Zust. nach Dyspepsie	1530	32	1750	15	9,2	0,075	9,0	167	0,095	32	430
R.L.	Metabol. Hyperbil.	2400	32	2900	25	8,0	0,087	11,7	214	0,074	30	442
J.S.	Verdacht auf Hirnblutung	2370	33	2960	25	6,6	0,105	11,1	228	0,077	33	484
R.D.	-	1250	34	1630	15	10,2	0,068	10,8	139	0,085	27	347
R.R.	Metabol. Hyperbil.	1800	34	2180	20	7,5	0,093	8,2	244	0,112	29	619
S.D.	Zust. nach Dyspepsie	1850	34	2620	25	10,1	0,069	15,5	161	0,062	30	253
R.D.	Zwilling II	2000	34	2760	25	9,0	0,077	15,2	165	0,060	27	276
J.D.	Zwilling I	2100	34	2820	25	9,3	0,075	15,4	162	0,058	27	258
S.M.	Rhinitis	1890	39	2550	25	7,0	0,099	15,7	159	0,063	25	371

Tab. X Fortsetzung.

Name	Besonderheiten	Geb.Gew. g	Alter Tage	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	k ₂ 1/Min.	c _O mg%	Vv ml	HK ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
K.A.	Melaena	2200	41	2840	25	10,3	0,067	11,7	214	0,075	31	304
L.B.	Pharyngitis	2100	42	3000	30	9,9	0,070	14,0	214	0,072	31	300
J.L.	Zust. nach Dyspepsie	1320	43	1980	15	7,9	0,088	9,9	152	0,077	29	403
E.R.	Otitis	1540	46	2320	20	9,4	0,074	8,4	238	0,103	28	454
A.P.	Rhinitis	1740	46	2800	25	10,2	0,068	13,1	192	0,067	27	280
M.J.	Verdacht auf Hirnblutung	1740	46	2600	25	9,2	0,075	12,1	207	0,080	32	359
A.B.	Pyodermie	1520	48	2560	25	7,7	0,090	15,5	161	0,063	30	340
E.K.	Verdacht auf Mongolismus	1670	57	3050	30	7,9	0,088	24,5	122	0,040	37	212
n = 17							$\bar{x}$:	8,8	0,079	$\pm$ 25,0		
							$s_{\bar{x}}$:	$\pm$ 0,29				

Tab. XI Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen.

Alter	Reifgeborene					Unreifgeborene					HK	Cl _{tot} % ml/kg/Std.
	n	EHWZ Min.	k ₂ Min ⁻¹	ml/g	HK %	Cl _{tot} % ml/kg/Std.	n	EHWZ Min.	k ₂ Min ⁻¹	ml/g		
1-10 Tage	7	9,6 ± 0,77	0,072	0,056	47	246 ± 11,2	21	11,4 ± 0,62	0,061	0,061	58	229 ± 15,5
11-20 "	10	8,9 ± 0,57	0,078	0,057	41	268 ± 13,8	21	10,6 ± 0,45	0,065	0,075	45	294 ± 8,2
21-30 "	5	7,7 ± 0,56	0,090	0,061	38	341 ± 36,1	14	9,8 ± 0,74	0,071	0,077	35	343 ± 26,1
31-60 "	5	7,0 ± 0,56	0,099	0,070	32	420 ± 42,5	17	8,8 ± 0,29	0,079	0,074	30	361 ± 25,0
61-90 "	5	6,1 ± 0,44	0,113	0,068	37	469 ± 43,8						
3Mo.-14J.	16	5,5 ± 0,25	0,126	0,068	37	508 ± 28,3						

Tab. XII BSP-Halbwertszeiten. Vergleich der Angaben anderer Autoren mit eigenen Ergebnissen.

Autoren	Ältere Kinder	Kinder in den ersten Lebenstagen	
		Reifgeborene	Unreifgeborene
DOST u. GOETZE	4,7 $\pm$ 0,3 (8 Mo.-12 J.)	-	-
MARTIUS	-		
u. Mitarb.; MARTIUS		7,8 (3,3 - 14,0, Grenzwerte; 1-3 Tg.)	12,9 (31-38 Std.)
			9,5 (4-9 Tg.)
VOGT u. Mitarb.	3,72 $\pm$ 0,95 (6-15 J.)	7,15 $\pm$ 1,18 (0-50 Std.)	-
LINDQUIST	4,0 $\pm$ 0,22 (1-14 J.)	5,3 $\pm$ 0,35 (Neugeborene)	-
u. PAULSEN			
ESSIGKE	5,5 (oberer Grenzwert)	8,55 $\pm$ 1,5	-
Eigene Untersuchungen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)	5,5 $\pm$ 0,25 (3 Mo.-14 J.)	9,6 $\pm$ 0,77 (1-10 Tg.)	11,4 $\pm$ 0,62 (1-10 Tg.)

Tab. XIII Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Kinder mit M.h.n. im Alter von 1 bis 10 Tagen.

Name	Tage nach Austausch-T.	Geb.Gew. g	Alter Tage	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	k ₂ 1/Min.	o _o mg%	Vv ml	ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
G.K.	2	4700	2	4650	45	15,2	0,046	17,8	153	0,054	43	149
B.S.	2	3900	4	3850	35	14,9	0,047	14,0	250	0,065	44	181
M.S.	4	3530	5	3620	35	11,5	0,060	16,7	210	0,060	40	210
P.W.	3	3950	5	3880	35	8,8	0,079	10,9	322	0,083	33	391
U.S.	5	3700	6	3600	35	15,5	0,045	11,9	294	0,071	37	219
M.B.	6	3350	7	3250	30	9,8	0,071	22,8	132	0,039	46	172
S.P.	7	3490	8	3290	25	10,1	0,069	15,8	158	0,048	38	198
G.K.	7											
										0,060	40	217

$\bar{x} : 12,3$

$s_{\bar{x}} : \pm 1,08$

Tab. XIV Stoffwechselstandardgrößen des BSP. Kinder mit M.h.n. im Alter von 11 bis 20 Tagen.*)

Name	Tage nach Austausch-T.	Geb.Gew. g	Alter Tage	Gew. g	Dosis mg	EHWZ Min.	k ₂ 1/Min.	c _O mg%	Vv ml	ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
V.G.	5	3800	11	3620	35	9,0	0,077	15,0	234	0,065	40	298
P.M.	9	3000	12	2850	25	9,0	0,077	14,2	176	0,062	36	286
M.E.	11	3400	12	3300	30	6,6	0,105	17,0	176	0,054	37	336
n = 3						$\bar{x}$:	8,2	0,085		0,060	38	307

*) Diese Kinder sind bereits in Tab. II angeführt.

Tab. XV Stoffwechselstandardgrößen des BSP.

Kinder mit Erkrankungen, wähe die BSP-Elimination zu vergrößern scheinen.

Name	Diagnose	Geb.Gew.	Alter	Gew.	Dosis	KHWZ	k ₂ 1/Min.	C _O mg%	Vv ml	HK ml/g	HK %	Cl _{tot} ml/kg/Std.
H.P.	Broncho- pneumonie	3250	32	3120	30	11,2	0,062	15,5	194	0,062.	42	230
P.S.	Pleuro- pneumonie	-	10Mo.	8050	80	12,8	0,054	9,8	816	0,102	31	330
A.S.	Dyspepsie	3200	33	3370	30	8,2	0,085	13,6	225	0,066	44	332
S.M.	Dyspepsie	3500	75	5050	50	10,1	0,069	18,8	266	0,053	35	217
H.K.	Dyspepsie	3650	75	5010	50	14,5	0,048	10,4	480	0,096	32	275
w.S.	Toxoplas- mose	2970	26	3250	30	16,4	0,042	14,7	204	0,063	41	159
H.K.	Toxoplas- mose	4500	64	5750	55	8,4	0,083	12,4	444	0,077	29	382
P.G.	Gallengangs- atresie	3100	34	2980	30	17,4	0,040	17,2	175	0,059	43	140
A.K.	Gallengangs- atresie	1500	38	1840	15	23,8	0,029	12,0	125	0,068	30	119

8. Literaturverzeichnis.

=====

- ABEL, J.J. and L.G. ROWNTREE: On the pharmacological action of some phthaleins and their derivatives, with especial reference to their behaviour as purgatives. J.Pharmacol.exp.Ther. 1, 231-264 (1909).
- BENNHOLD, H.,H. OTT und M. WIECH: Über den Bindungsunterschied lebergängiger Substanzen an die Serumeiweißkörper. Dtsch. med.Wschr. 75, 11-15 (1950).
- BRAUER, R.V., R.L. PESOTTI and J.S. KREBS: The distribution and excretion of S³⁵-labelled sulfobromophthaleinsodium administered to dogs by continuous infusion. J.clin.Invest. 34, 35-43 (1955).
- BRAUN, G., A.MEX und F.A. PEZOLD: Klinische und experimentelle Studien über den "Bromsulphaleintest." Dtsch.Arch.klin.Med. 200, 520-540 (1953).
- BROWN, A.K. and H.H. BURNETT: Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugating system. Amer.J.Dis.Child. 94, 510-512 (1957).
- BROWN, A.K., W.W. ZUELZER and H.H. BURNETT: Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugating system. J.clin.Invest. 37, 332-340 (1958).

- BRUNS, L.E.,
J.E. HODGMAN and
A.B. CASS:
Fatal circulatory collapse in
premature infants receiving
chloramphenicol.
New.Engl.J.Med. 261, 1318-1321
(1959).
- GANTAROW, A. and
C.W. WIRTS:
Excretion of bromsulfalein in
the bile.
Proc. Soc. exp.Biol. (N.Y.) 47,
252-254 (1941).
- CAREDDU, P.,
M. GIOVANNINI e
T. APOLLONIO:
Conjugazione enzimatica della
bromosulfaleina nel feto e nel
neonato.
Acta vitamin. (Milano) 15, 245-
248 (1961).
- CAROLI, J. et
Y. TANASOLGU:
Le temps d'apparition de la
bromesulfonephtaléine dans la
bile; nouveau test pour le dia-
gnostic des ictères incomplets
par rétention et des blocages an-
ictériques de la voie principale.
Sem.Hôp. Paris 29, 591-606 (1953).
- CHARBONNIER, A. et
P. BRISBOIS:
Etude chromatographique de la BSP
au cours de l'épreuve d'hépara-
tion plasmatique de ce colorant.
Rev.int.Hépat. 10, 1163-1213
(1960).
- COMBES, B. and
G.S. STAKELUM:
Conjugation of sulfobromophthale-
in sodium with glutathione in
thioether linkage by the rat.
J.clin.Invest. 39, 1214-1222
(1960).

- COMBES, B. and
G.S. STAKELUM: A liver enzyme that conjugates
sulfobromophthalein sodium and
glutathione.
Gastroenterology 40, 553-554
(1961).
- DIETEL, V. und
Chr. NACHTIGALL: Beitrag zur Frage der Leberschä-
digung bei Tuberkulose im Kindes-
alter.
Arch. Kinderheilk. 156, 42-50
(1958).
- DOST, F.H.: Die Clearance.
Klin.Wschr. 27, 257-264 (1949).
- DOST, F.H.: Der Blutspiegel.
VEB Thieme, Leipzig 1953.
- DOST, F.H. und
T. GOETZE: Über die Anwendung des Bromsul-
phaleins in der Funktionsdia-
gnostik der Leber beim Kind.
Mschr.Kinderheilk. 104, 22-25
(1956).
- DOST, F.H. und
R. REPGES: (Veröffentlichung in Vorberei-
tung)
- ESSIGKE, G.: Clearance-Untersuchungen im frü-
hen Säuglingsalter.
Vortr.Herbsttg.Sächs.Thür.Ges.
Kinderheilk. Okt. 1956 ref. in
Kinderärztl.Prax. 25, 243 (1957).

- ESSIGKE, G.: Zur Frage der Leberschädigung
beim Morbus haemolyticus neonato-
rum.
Msehr.Kinderheilk. 107, 1-5 (1959).
- FASSBENDER, C.W.: Anwendung der Strahlungsmeßgeräte
und Radioisotope in der medizi-
nischen Forschung und Biochemie,
in der Diagnostik und Therapie;
in Einführung in die Meßtechnik
der Kernstrahlung und die Anwendung
der Radioisotope.
Thieme, Stuttgart 1962.
- FREY, A. and
M. FREY: The determination of bromsul-
phalein in the presence of hemo-
lysis, turbidity and bile.
Amer.J.clin.Path. 19, 699-700
(1949).
- FREY, E.: Der Bromsulphaleintest und seine
Bedeutung als Leberfunktions-
probe.
Dtsch.med.Wschr. 78, 1622-1626
(1953).
- GAEBLER, O.H.: Determination of bromsulphalein
in normal, turbid, hemolyzed, or
icteric serums.
Amer.J.clin.Path. 15, 452-455
(1945).

- GIGES, B.,
W.C. MORSE,
W.S. SHARON and
G. WYNN: Recovery of bromsulfalein
following intravenous and oral
administration of dye.
Gastroenterology 24, 23-29 (1953).
- GLADTKE, E.: Der Thiosulfatraum des Kindes.
54. Beiheft zum Arch.Kinderheilk.
F.Enke Verlag, Stuttgart, 1966.
- GLADTKE, E.: Mikrolitermethoden in der klini-
schen Chemie.
Ärztl. Lab. 10, 16-22 (1964).
- GLADTKE, E. und
H. RIND: Der Stoffwechsel als werdende
Funktion beim Kind. A. Untersu-
chungen mit körperfremden Stoffen.
Mschr.Kinderheilk. 113, 299-302
(1965).
- GLADTKE, E. und
A. SCHOLZ: Kinetische Untersuchungen mit
radioaktivem (Fe^{59}) und nicht
aktivem (Fe^{56}) Eisen im Serum.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70,
390-393 (1964).
- GOLL, K.H.: Leberfunktionsprüfung mit Phenol-
tetrabromphthalein-Dinatriumsul-
fonat.
Z.ges.inn.Med. 15, 305-312 (1960).
- GOLL, K.H.: Der Bromsulphaleintest: Normal-
wert der Halbwertszeitmethode.
Dtsch.Gesundh.-Wes. 18, 2060-
2063 (1963).

- GOODMAN, R.D.: Bromsulphalein clearance: A quantitative clinical test of liver function.
J.Lab.clin.Med. 40, 531-536 (1952).
- GRODSKY, G.M.: Neue Aspekte des Bilirubin- und Bromsulphaleinstoffwechsels.
Praxis 50, 1299-1301 (1961).
- GRODSKY, G.M.
J.V. CARBONE and
R. FANSKA: Biosynthesis of a sulfobromophthalein mercaptide with glutathione.
Proc. Soc. exp.Biol.(N.Y.) 106, 526-530 (1961).
- GROSSMANN, P. und
G. GUDOWSKI: Vergleichende klinisch-experimentelle Bromphthalein-Clearanceuntersuchungen im Kindesalter.
Pädiat.Grenzgebiete 4, 285-291 (1965).
- HARTIALA, K.J.V.
and M. PULKKINEN: Studies on detoxication mechanism. Glukuronide synthesis in foetal rabbit.
Ann.Med.exp.Fenn. 33, 246-248 (1955).
- HASSELBLATT, A.,
T. HUKUHARA und
J. ZIEGLER: Die Wirkung von Tolbutamid und verwandten Verbindungen auf die Aufnahme von Bromsulphalein (BSP, Bromthalein) durch inkubiertes Lebergewebe.
Klin.Wschr. 43, 220-225 (1965).

- HERLITZ, C.W.: Rosenthal und Whites Leberfunktionsprobe (Bromsulphaleinprobe) bei Kindern unter einem Jahr und besonders bei Icterus neonatorum. Acta paediat. (Uppsala) 6, 214-224 (1927).
- HESS, W.: Neuere Gesichtspunkte in der Chirurgie der Gallenwege. Schweiz.med.Wschr. 86, 129-133 (1956).
- HOFMANN, H.Th. und H. OETTEL: Die Leberfunktionsprüfung mit dem Bromsulphthaleintest als einfache Mikromethode. Ärztl.Wschr. 9, 965-967 (1954).
- INGELFINGER, F.J., S.E. BRADLEY, A.I.MENDELOFF and P. KRAMER: Studies with bromsulphalein; its disappearance from blood after single intravenous injection. Gastroenterology 11, 646-657 (1948).
- JAYITT, N.B., H.O. WHEELER, K.J. BAKER, O.L. RAMOS and S.E. BRADLEY: The intrahepatic conjugation of sulfobromophthalein and glutathione in the dog. J.clin.Invest. 39, 1570-1577 (1960).
- KARUNAIRATNAM, M.C., L.M. KERR and G.A. LEVY: The glucuronide-synthesizing System in the mouse and its relationship to β -glucuronidase. Biochem.J. 45, 496-499 (1949).

- KAUHTIO, J.: Bromsulphalein liver function test in severe infantile gastroenteritis.
Ann.Med.exp.Fenn. 28, Suppl.5, 1-115 (1950).
- KITZING, W. und H.-H.SCHUMACHER: Ontogenese und topographische Histochemie der Bernsteinsäuredehydrogenase in der Leber einiger Nager.
Z.Zellforsch. 54, 443-467 (1961)
- KÜNZER, W., H.VAHLENKAMP und B. FÖRSTER: Zur Frage einer direkten Bilirubinpassage aus dem Blut ins Darmlumen.
Dtsch.med.Wschr. 90, 2096-2099 (1965).
- LAVERS, G.D., W.H. COLE, R.W. KEETON, M.C. GEPHARDT and J.M. DYNIEWICZ: Bromsulphalein clearance.
J.Lab.clin.Med. 34, 965-972 (1949).
- LINDQUIST, B. and L. PAULSEN: Studies on the elimination rate of bromsulphalein in infants and children.
Acta pediat. (Uppsala) 48, 233-239 (1959).
- LORBER, St.H. and H.S. SHAY: Entero-hepatic circulation of bromsulphalein.
Gastroenterology 20, 262-271 (1952).

- MACDONALD, D.: Some observations on the disappearance of bromsulphalein dye from the blood: Its relation to liver function.
Canad.med.Ass.J. 39, 556-560 (1938).
- MCNEIL, H.L.: The quantitative estimation of the phenol-tetrachlorophthalein excreted in the fresh bile in disease of the liver.
J.Lab.clin.Med. 1, 822-825 (1916).
- MCVAY, L.V., jr.: Near fatal reaction to sulfo-bromophthalein (bromsulphalein) livertest.
J.Amer.med.Ass. 152, 1622-1623 (1953).
- MARTIUS, G.: Pathogenese und Behandlung des Belastungsikterus bei Frühgeborenen und operativ entwickelten Neugeborenen.
Dtsch.med.Wschr. 83, 1681-1684 (1958).
- MARTIUS, G.,
F. ZIMMER und
F. FACKLER: Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit der Leber in den ersten Lebenstagen.
Arch.Gynäk. 188, 539-545 (1957).

MATEER, J.G.,
J.I. BALTZ,
D.F. MARION and
J.M. MACMILLAN:

Liver function tests. A general evaluation of liver function tests and an appraisal of the comparative sensitivity and reliability of the newer tests with particular emphasis on the cephaline cholesterol flocculation tests, the intravenous hippuric acid tests and an improved bromsulphalein test with a new normal standard.

J.Amer.med.Ass. 121, 723-728
(1943).

MENDELOFF, A.I.,
P. KRAMER, F.J.
INGELFINGER and
S.E. BRADLEY:

Studies with bromsulphalein.
II. Factors altering its disappearance from the blood after a single intravenous injection. Gastroenterology 13, 222-234
(1949).

MOLLISON, P.L. and
M. CUTBUSH:

Bromsulphalein excretion in the newborn.
Arch.Dis.Child. 24, 7-11 (1949)

NAGEL, H.-J.:

Die renale Bromsulphaleinausscheidung als Leberfunktionsprobe
Kinderärztl.Prax. 29, 141-144
(1961)

NICOLA, P.,
A. BALOCCO e
D. PAVESIO:

Valori normali della clearance epatica alla bromsulphaleina nelle varie età pediatriche. Minerva pediat. 13, 1591-1600
(1961).

- NORCROSS, J.W.,
R.M. WHITE and
R.F. BRADLEY jr.: The bromsulfalein liver function
test with spezial reference to
renal excretion.
Amer.J.med.Sci. 220, 137-139
(1951).
- OBRINSKY, W.,
M.L. DENLEY and
R.W. BRAUER: Sulfobromophthalein sodium ex-
cretion test as a measure of
liver function in premature
infants.
Pediatrics 9, 421-438 (1952).
- O'LEARY, P.A.,
C.H. GREENE and
L.G. ROWNTREE: Diseases of the liver. VIII. The
various types of syphilis of the
liver with reference to tests
for hepatic function.
Arch.intern.Med. 44, 155-193
(1929).
- PAGLIARDI, E.,E.
GIANGRANDI e
M. MIGONE: Clearance della bromsulfonta-
leine: significato della curva
di rimozione. II. Valori pato-
logici.
Minerva gastroent. 6, 171-178
(1960).
- PERL, E.: Untersuchungen über die Unreife
der Leber bei Frühgeburten.
Schweiz.med.Wschr. 87, 334-337
(1957).
- PEZOLD, F.A. und
M. KESSEL: Der Bromsulphaleintest in der Le-
berdiagnostik. Untersuchungen zur
Methodik, Bewertung und klinischen
brauchbarkeit.
Dtsch.Arch.klin.Med. 204, 518-544
(1957).

- PHILP, J.R.,
G.M. GRODSKY and
J.V. CARBONE:
Mercaptide conjugation in the uptake and secretion of sulfo-bromophthalein.
Amer.J.Physiol. 200, 545-547 (1961).
- PILLER, M.:
Eiweißbindung und Verteilung von Bromsulphalein im Organismus.
Schweiz.med. wschr. 30, 1034-1039 (1963).
- PLÖTNER, K.,
H.A. KUHN und
W.WIRSCHING:
Die quantitative Bestimmung der renalen Bromsulphaleinausscheidung als Leberfunktionsprobe.
Dtsch.med.Wschr. 83, 2051-2055 (1958).
- REMMER, H.:
Beschleunigte Elimination von Pharmaka durch Enzyminduktion in den Leberzellen nach höheren Dosen von Schlafmitteln.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 69, 99-113 (1963).
- RICHARDS, T.G.,
U.R.TINDALL and
A. YOUNG:
A modification of the bromsulphalein liver function test to predict the dye content of the liver and bile.
Clin.Sci. 18, 499-511 (1959).
- RIND, H. und
E. GLADTKE:
Der Stoffwechsel als werdende Funktion beim Kind. B. Untersuchungen mit körpereigenen Metaboliten.
Mschr.Kinderheilk. 113, 302-304 (1965).

- RIND, H. und
E. GLADTKE: Die Aktivierung der Sulfonamid-
elimination bei reifen und un-
reifen Neugeborenen durch Compla-
min.
Klin.Wschr. 43, 904-905 (1965).
- ROSENTHAL, S.M.: An improved method for using
phenoltetrachlorphthalein as a
liver function test.
J.Pharmacol.exp.Ther. 19, 385-
391 (1922).
- ROSENTHAL, S.M.
and E.C. WHITE: Clinical application of the
bromsulphalein test for hepatic
function.
J.Amer.med.Ass. 84, 1112-1114
(1925).
- ROWNTREE, L.G.,
J.H. HURWITZ and
A.L. BLOOMFIELD: An experimental and clinical
study of the value of phenol-
tetrachlorphthalein as a test
for hepatic function.
Johns Hopk.Hosp.Bull. 24, 327-
342 (1913).
- SALGE, B.: Salzsäure im Säuglingsmagen.
Z. Kinderheilk. 5, 111-121 (1913).
- SALMON, G.W. and
E.E. RICHMAN: Liver function in the newborn
infant.
J.Pediat. 23, 522-533 (1943).
- SATO, Y.: A modification of bromsulphalein
test and its relation to liver
biopsy findings in children.
Tohoku J.exp.Med. 56, 253-257
(1952).

- SCHELLONG, F.: Funktionsprüfung der Leber odär
des reticuloendothelialen
Systems mit Farbstoffen?
Med.Klin. 22, 1711-1713 (1926).
- SCHMOGER, R.: Frühdiagnose des Gallengangsver-
schlusses im Säuglingsalter durch
den "duodenalen Bromthaleintest."
Ärztl. Wschr. 12, 105-107 (1957).
- SCHOLTAN, W. und
Chr. GLOXHUBER: Die Eiweißbindung von Bilirubin
und Bromsulphalein.
Arzneimittel-Forsch. 16, 520-528
(1966).
- SEYDL, G. und
E. GRIMME: Eine neue Methode zur Leberfunk-
tionsprüfung mit Bromsulphalein.
Klin. Wschr. 29, 579-580 (1951)
- SHORE, M.L. and
D.B. ZILVERSMIT: Effect of India ink on bromsul-
phalein excretion, phagocytosis
and circulation of the liver.
Amer.J.Physiol. 177, 436-440
(1954).
- SNEDECOR, G.W.: Statistical Methods.
The Iowa State University Press,
Ames Iowa USA 1965.
- STÖSSEL, H.U.: Der duodenale Bromsulphaleintest.
Praxis 43, 562 (1954).
- SUSSMAN, S., J.V.
CARBONE, G. SulFOBromophthalein sodium meta-
bolism in newborn infants.
GRODSKY, B.HJELTE Pediatrics 29, 899-906 (1962).
and P. MILLER:

- THEILE, H.: Die prä-und postnatale Entwicklung einiger Leberenzyme beim Tier.
Pädiat.Grenzgebiete 4, 57-66
(1965).
- TURA, S., E. Die Kinetik des Bromsulphaleins.
PIERAGNOLI, P.K. Acta hepato-splenol.(Stuttg.) 1,
DALMONTE und 1-18 (1964).
D. CAMPANACCI:
- VENGER, N.: Fatal reaction to sulfobromophthalein sodium in a patient with bronchial asthma.
J.Amer.med.Ass. 175, 506-508
(1961).
- VEST, M.F.: Physiologie und Pathologie des Neugeborenenikterus.
S.Karger, Basel 1959.
- VEST, M.F.: Conjugation of sulfobromophthalein in newborn infants and children.
J.clin.Invest. 41, 1013-1020
(1962).
- VOGT, D., Altersabhängige Unterschiede der
K. STEHR und Bromsulphthalein-Ausscheidung
D. HAID: beim Kinde.
Dtsch.med.Wschr. 85, 1719-1726
(1960).
- VOGT, D. und Eine Mikromethode zur Leberfunktionsprüfung mit Bromsulphthalein.
K. STEHR: Med.Mschr. 10, 154-158 (1956).

- WACHSMUTH, R.: Der Bromsulphaleintest als Leberfunktionsprobe für Krankenhaus und Praxis.
Med.Mschr. 9, 296-300 (1955).
- WERNZE, H. und
H. SCHMIDT: Über die Ausscheidung vom Bromsulphthalein in die Galle bei Lebergesunden und akuter Hepatitis.
Klin. Wschr. 39, 924-925 (1961).
- WESSEL, G. und
G. PENSE: Lebensbedrohliche Zwischenfälle beim Bromsulphthalein-Test.
Dtsch. Gesundh.-wes. 18, 55-58 (1963).
- WILDHIRT, E.: Gefahr des anaphylaktischen Schocks bei Zweifarbstofftest und Bromsulphthaleintest.
Med. Welt (Stuttg.) 40, 2088 (1961).
- WINKLER, K.: Urinary elimination of bromsulphthalein in man.
Scand. J.clin.Lab.Invest. 13, 44-49 (1961).
- WIRTS, C.W.: Clinical and laboratory use of bromsulphthalein.
Rev.Gastroent.(N.Y.) 16, 125-129 (1949).
- YLLPÖ, A.: Icterus neonatorum (incl.I.n.gravis) und Gallenfarbstoffsekretion beim Fetus und Neugeborenen.
Z.Kinderheilk. 9, 208-318 (1913).

- YUDKIN, S.,
S.S. GELLIS and
F. LAPPEN: Liverfunction in newborn infants
with special reference to ex-
cretion of bromsulphalein.
Arch.Dis.Childh. 24, 12-14 (1949).
- ZIEVE, L.,
M. HANSON and
E. HILL: Studies of liver function test:
2. Derivation of a correction
allowing use of a bromsulphalein
test in jaundiced patient.
J.Lab.clin.Med. 37, 40-51 (1951).
- ZIMMER, V.: Bromsulphalein-Leberfunktions-
test.
Inaugural-Dissertation,
Berlin (Humboldt) 1955.
- ZIMMER, V.: Bromsulphalein-Leberfunktions-
test.
Arztl.Forsch. 10, 68-80 (1956).

An dieser Stelle möchte ich meinem verehrten
Lehrer, Herrn Professor Dr. F. H. Dost, für viele
Anregungen, kritisches Interesse und stete För-
derung meiner Arbeit herzlich danken. Herrn
Privatdozent Dr. E. Glatke habe ich für die
Überlassung des Themas, für viele wertvolle
Ratschläge bei der experimentellen Bearbeitung
und bei der Abfassung der Arbeit sehr zu dan-
ken. Für zahlreiche Anregungen bin ich ferner
Herrn Privatdozent Dr. H. Mind dankbar.

Lebenslauf.
=====

Am 11. September 1934 wurde ich, Hans Martin Wichmann, als zweiter Sohn des Frauenarztes Dr.med. Rudolf Wichmann und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Jenner, in Speyer geboren.

Nach vier Volksschuljahren besuchte ich neun Jahre das humanistische Gymnasium in Speyer und legte dort 1954 die Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium begann ich im gleichen Jahre an der Universität Tübingen, wo ich auch 1957 das Physikum bestand. Anschließend studierte ich ein Semester an der Universität Köln, zwei Semester an der Freien Universität Berlin und dann an der Justus-Liebig-Universität in Gießen, an der ich im Sommer 1961 das Staatsexamen ablegte.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an den Universitätskliniken in Gießen. Zur Zeit bin ich im vierten Jahr meiner Facharztausbildung an der Kinderklinik der Justus-Liebig-Universität in Gießen tätig.

Am 17. September 1934 wurde ich, Hans Martin Wich-
mann, als zweiter Sohn des Franzosen Dr. med. Dr.
h. c. h. Martin Wichmann und seiner Ehefrau Elisabeth, geb.
Jannet, in Gießen geboren.
Zunächst wurde ich in Gießen erzogen und besuchte
das humanistische Gymnasium in Gießen und lernte
hier 1934 die Heilsgeschichte kennen.
Das Heilsgeschichte Studium begann ich in Gießen 1935 an
der Universität Erlangen, wo ich auch 1937 das Ex-
amen bestand. Anschließend studierte ich ein Jahr
noch an der Universität Bonn, weil dort mein
Onkel, Prof. Dr. Martin Wichmann, damals an der ersten
Theologischen Fakultät Bonn tätig war und an der ersten
Theologischen Fakultät Bonn, an der ich in Bonn
1937 das Examen bestand.
Im Heilsgeschichte Studium spezialisierte ich mich auf
die Heilsgeschichte des Alten Testaments. Im Jahre 1938
wurde ich an der Theologischen Fakultät Bonn an der ersten
Theologischen Fakultät Bonn, an der ich in Bonn
1937 das Examen bestand, promoviert.
Gießen.

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546